UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1974 - N° 282

HEPATITE VIRALE ET ANTIGENE AUSTRALIA. INFLUENCE SUR LE FŒTUS ET L'EVOLUTION DE LA GROSSESSE. TRANSMISSION A L'ENFANT. ROLE DANS LES MALADIES HEPATIQUES NEONATALES.

A propos de 22 observations.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Septembre 1974

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bernard BUGNON

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 21 Juin 1944

à LA TOUR DU PIN (Isère)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1974 - N° 282

HEPATITE VIRALE ET ANTIGENE AUSTRALIA. INFLUENCE SUR LE FŒTUS ET L'EVOLUTION DE LA GROSSESSE. TRANSMISSION A L'ENFANT. ROLE DANS LES MALADIES HEPATIQUES NEONATALES.

A propos de 22 observations.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Septembre 1974

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bernard BUGNON

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 21 Juin 1944

à LA TOUR DU PIN (Isère)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

- Président de l'Université : Professeur J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : Professeur R. TOURAINE
- Secrétaire Général : M. IZAUTE

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université

— Directeurs —

Grange-Blanche	: Professeur D. GERMAIN
Alexis-Carrel	: Professeur C. GIROD
Sud-Ouest	: Professeur F. TOLOT
LYon-Nord	: Professeur A. BERTOYE

Biologie humaine : Professeur J.C. CZYBA

Techniques de Réadaptation : Docteur A. MORGON (Maître de Conférences agrégé)

Sciences pharmaceutiques : Docteur M. CARRAZ (Maître de Conférences agrégé)

Sciences odontologiques : Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education physique et sportive :
Président d'U.E.R. : Professeur R. GUILLET
Directeur : A. MILLON

Mathématiques : Professeur G. MAURY

Physique : Professeur M. DUFAY

Chimie et Biochimie : Professeur D. GAUTHERON

Sciences de la Nature : Professeur L. DAVID

Biodynamique et Psychopédagogie : Docteur R. FONTANGES (Maître de Conférences agrégé)

Institut Universitaire de Technologie n° 1 : Professeur B. POUYET

Institut Universitaire de Technologie n° 2 : J. GALLET (Directeur ENSAM)

Observatoire : Professeur J.H. BIGAY

Physique Nucléaire : Professeur A. SARRAZIN

Mécanique : Professeur J. MATHIEU

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD

U.E.R. LYON SUD-OUEST

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'UNITE

Professeurs titulaires, professeurs à titre personnel

M. BRUN Jacques	Clinique pneumo-phtisiologique
M. GIRARD Paul	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale
M. GUILLEMIN Georges	Clinique chirurgicale
M. LATARJET Michel	Clinique chirurgicale
M. NOTTER Armand	Gynécologie obstétrique
M. PLAUCHU Marcel	Endocrinologie et médecine interne
M. ROBERT Jacques	Chaire de génétique médicale
M. TOLOT François	Médecine interne - Médecine du Travail
M. VACHON Alphonse	Clinique médicale - Maladies app. digestif
M. VINCENT Daniel	Chaire de biochimie appliquée

Professeurs sans chaire

M. COLOMB Daniel	Dermatologie
M. MORET Robert	Biophysique
M. NORMAND Jean	Cardiologie
M. PINET Edouard	Radiologie
M. VIALLIER-BAYNARD Jean	Bactériologie-virologie

Maître de Conférences agrégé

M. ARCHIMBAUD Jean Pierre	Urologie
Mme BONNET Mireille	Ophtalmologie
M. BOUVIER Maurice	Rhumatologie
M. BRAILLON Georges	Anatomie

MM.	BERTRAND Jean-Louis	Maladies infectieuses
	CABANAC Michel	Physiologie
	CROISILLE Marc	Radiologie
	DUBOIS Paul	Histologie
	GILLY Robert	Pédiatrie
	HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
	JEANNEROD Marc	Médecine expérimentale
	JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
	LAIR Jacques	Stomatologie
	LAPRAS Claude	Neuro-chirurgie
	LEVRAT Roger	Médecine interne
	LOMBARD-PLATET Roger	Sémiologie chirurgicale
	LOUISOT Pierre	Biochimie
	MICHEL Albert	Anesthésiologie
	MOLLARD Pierre	Chirurgie infantile
	PALIARD Pierre	Sémiologie médicale
	PERRIN-FAYOLLE Max	Pneumo-phtisiologie
	REBOUILLAT Jacques	Chirurgie générale
	REVILLARD Jean-Pierre	Néphrologie
	RIFFAT Georges	Hygiène
	ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
	ROMAGNY Gabriel	Pédiatrie
	SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
	TERMET Hubert	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	TETE Roger	Médecine interne

======

Examinateurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur R. BRETTE

Assesseurs : Monsieur le Professeur M. LEVRAT
Monsieur le Professeur A. VACHON
Monsieur le Professeur Agrégé B. SALLE

A MONIQUE

A MES PARENTS

A MA FAMILLE ET A MA BELLE-FAMILLE

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. BRETTE

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail. Au cours d'un semestre particulièrement agréable, nous avons pu apprécier l'étendue de ses connaissances, la rigueur de son esprit et son sens humain. Il a su nous initier et nous intéresser à l'hépatologie.

Nous sommes très sensible à la confiance qu'il nous accorde en nous accueillant dans son service et nous tenons à lui exprimer notre reconnaissance et notre profonde estime.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur M. LEVRAT

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail et nous lui exprimons notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur A. VACHON

Tout au long de nos études médicales, nous avons été séduit par son extrême courtoisie, la clarté et la qualité de son enseignement. Nous sommes heureux qu'il ait accepté de faire partie de notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur Agrégé B. SALLE

Il a bien voulu s'intéresser à ce travail.
La justesse de ses remarques et ses conseils nous ont été précieux.
Qu'il en soit remercié.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

EXTERNAT

Monsieur le Professeur J. SOUSTELLE
Monsieur le Professeur A. TRILLAT
Monsieur le Professeur L. ROCHE
Monsieur le Professeur P. GALY
Monsieur le Professeur P. VACHON
Monsieur le Professeur P. MONNET

INTERNAT

Monsieur le Professeur M. PONT
Monsieur le Professeur L. REVOL
Monsieur le Professeur R. BRETTE
Monsieur le Docteur P. BRET
Monsieur le Professeur Agrégé CHOLLAT
Monsieur le Docteur A. ANJOU
Monsieur le Professeur A. VACHON
Monsieur le Professeur E. LEJEUNE
Monsieur le Professeur A. GARDE
Monsieur le Professeur M. LEVRAT

INTRODUCTION

Nous avons commencé à nous intéresser à ce problème lorsque, au cours de l'épidémie d'hépatites virales de l'Hôpital de l'Antiquaille (230), nous avons soigné plusieurs femmes enceintes.

Depuis la découverte de l'Antigène Australia (HB Ag) et son association avec l'hépatite virale de type B par BLUMBERG et PRINCE, les publications faisant état de la transmission de l'HB Ag et de son influence sur l'enfant se sont multipliées.

A l'occasion de ce travail, nous avons voulu étudier les différents problèmes que pose l'association hépatite virale - grossesse et la place de cette maladie au cours des affections hépatiques néonatales, même si nous n'en n'avons pas d'observations personnelles.

CHAPITRE I

METHODOLOGIE

I - Nous avons réuni 22 observations d'hépatites virales au cours de la grossesse.

- 15 ont été recueillies dans le service d'hépato-gastroentérologie du Professeur BRETTE : 14 font partie de l'épidémie de l'Hôpital de l'Antiquaille et 12 d'entre elles ont été rapportées dans un travail précédent (230).

- Les 7 autres observations proviennent des services d'obstétrique de la Croix-Rousse (4 cas), de l'Hôpital Edouard-Herriot (2 cas) et du service de gastroentérologie de l'Hôtel-Dieu (1 cas).

II - Le diagnostic d'hépatite virale a été évoqué, sauf une fois, à l'occasion d'un ictère et confirmé par les critères cliniques, l'augmentation franche des SGPT et la présence de l'HB Ag 16 fois .

Les SGPT sont exprimées soit en unités REITMAN-FRANKEL (N < 60) ou en u/ml par la technique de dosage cinétique en UV à la température de 37° C (N < 23).

L'évolution clinique a toujours été favorable chez la mère dans des délais normaux, sauf au cours de notre observation n° 5 où, trois ans après une hépatite virale anictérique, l'HB Ag est toujours positif, avec critères histologiques d'hépatite chronique persistante.

III - La surveillance de la grossesse a été régulièrement assurée dans différents services d'obstétrique.

IV - Tous les enfants sont examinés cliniquement au moment de l'accouchement.

13 fois, l'HB Ag est recherché dans le sang du cordon (observations n° 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 15, 17, 18, 20, 21, 22); le sérum maternel correspondant est également testé au moment de l'accouchement.

La surveillance ultérieure n'a pas toujours pu être assurée.

- 7 fois, elle n'excède pas la durée d'hospitalisation au moment de l'accouchement. Les enfants sont examinés par un pédiatre avant le départ Observations n° 1, 10, 11, 13, 15, 20, 21).

- 6 fois ont été revus cliniquement, sans examen complémentaire, à 1, 2, 6, 8 et 6 mois (observations n° 4, 8, 9, 12, 17, 22).

- 5 enfants ont eu en outre une recherche de l'HB Ag et un dosage des SGPT (observations n° 5, 7, 14, 18, 19), une ou plusieurs fois jusqu'à l'âge de 18, 9, 12, 11 et 4 mois 1/2.

Aucune PBF n'a été pratiquée chez l'enfant.

V - Méthodes de recherche de l'HB Ag (159 - 230)

1/ Tous les sérums sont testés par la méthode d'immunodiffusion (ID) sur plaque d'agarose, longue, peu sensible, mais très spécifique.

2/ L'électroimmunodiffusion (EID) est également utilisée dans tous les cas. Elle utilise la propriété de l'HB Ag de migrer vers l'anode comme les alpha 2-globulines alors que l'anticorps correspondant migre vers la cathode comme les gamma-globulines. Elle est dix fois plus sensible que l'ID et beaucoup plus rapide.

3/ Le dosage radio-immunologique (DRI) a été effectué, sauf deux fois, dans le sang du cordon et le sérum maternel correspondant au moment de l'accouchement ; il a également été utilisé pour le dernier sérum maternel pratiqué avant l'accouchement (observation n° 14) et dans le sérum de deux enfants contrôlés à distance de l'accouchement (observations n° 7 et 14).

Le DRI Austria 125 Abbot a été utilisé. Le test est effectué dans des tubes en plastique sur le fond desquels est adsorbé un anticorps anti-HB Ag obtenu chez le cobaye. On laisse incuber 16 heures dans le fond de chaque tube 100 µl de sérum à tester. Après plusieurs rinçages on ajoute 100 µl d'anticorps anti HB Ag marqué à l'iode 125. Après 90 minutes d'incubation, on pratique un dernier rinçage. Seuls les tubes recevant un sérum contenant l'HB Ag retiennent l'anticorps radio-actif anti-HB Ag (technique "Sandwich"). La positivité est appréciée en comparant le nombre de coups par minute des tubes ayant reçu les sérums étudiés à celui de sérums de référence dépourvus d'HB Ag au moyen d'un spectromètre de rayons gamma. Un sérum est considéré comme positif quand l'activité est supérieure ou égale à 2,1 fois celle des témoins.

La sensibilité du DRI est 500 fois supérieure à celle de l'EID ; au laboratoire d'Hygiène du Professeur SEPETJIAN où ont été effectués les examens (159) (226), 13,4 % des sérums testés sont positifs uniquement avec cette méthode.

Les faux positifs, dûs à la présence dans le sérum testé d'anticorps antigamma-globulines de cobaye, peuvent atteindre 80 % (174) mais ne dépassant pas 10 % au laboratoire d'Hygiène.

Ces faux positifs peuvent être éliminés grâce à une neutralisation avec de l'anticorps anti-HB Ag humain. Ce contrôle de spécificité n'a pu être pratiqué sur un sang du cordon (observation n° 5) et un sérum d'enfant (observation n° 7) positifs en DRI .

4/ Aussi avons-nous utilisé une quatrième méthode d'Hémagglutination réverse (Hepanosticon des Laboratoires Organon), utilisant des anticorps de mouton, 50 à 100 fois plus sensible que l'EID d'après les premiers résultats obtenus au laboratoire d'hygiène.

VI - L'anticorps anti-HB Ag (HB Ab) a été recherché dans tous les sérums testés pour l'HB Ag, en ID et EID.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS PERSONNELLES ET RESULTATS

I - Observations personnelles (tableau n° 1)

Nous avons réuni 22 observations d'association d'hépatite virale -grossesse : 16 sont HB Ag positif (observations n° 1 à 16) et 6 HB Ag négatif (observations n° 17 à 22).

Observation n° 1 . BE... Martine, 23 ans, laborantine du service de néphrologie de l'Antiquaille.
L'ictère débute un mois avant la grossesse , SGPT : 380 URF. L'HB Ag encore positif au 5ème mois n'est plus recherché avant l'accouchement. Il est alors négatif (ID - EID). Après une grossesse sans incidents, accouchement à terme de jumelles cliniquement normales. Pas de bilan biologique ni de surveillance ultérieure.

Observation n° 2 . BO... Monique, 22 ans, contaminée par son mari, insuffisant rénal greffé un an auparavant et porteur chronique de l'HB Ag.
Le début de l'ictère coïncide avec celui de la grossesse SGPT : 320 URF.
L'avortement se produit spontanément à 1 mois, alors que l'HB Ag est encore positif en ID et EID. Les prélèvements, examinés histologiquement, sont constitués par des fragments de membranes au niveau desquels s'observent des lésions inflammatoires non spécifiques. L'HB Ag n'a pas été recherché dans le produit d'avortement.

Observation n° 3. LA... Cécile, 25 ans, externe à la pharmacie de l'Antiquaille.
Le début de la grossesse coïncide avec l'installation de l'asthénie et des

vomissements ; puis apparaît un ictère franc. SGPT : 2000 URF.
L'HB Ag est encore positif (ID - EID) au cours du 2ème mois lorsqu'à lieu un avortement spontané.

Observation n° 4 . HE... Fatima, 18 ans, contaminée par son mari, aide-soignant du service de néphrologie de l'Antiquaille, qui a fait, un mois plus tôt, une hépatite virale HB Ag positif.
A la 4ème semaine de grossesse, débute un ictère HB Ag + avec importante cytolyse (SGPT : 1700 URF). L'HB Ag se négative 6 semaines plus tard (ID - EID).
Accouchement à terme d'un enfant sain. Le sérum maternel est alors HB Ag négatif de même que le sang du cordon (ID, EID, DRI).
Un mois plus tard l'examen clinique de l'enfant est normal ; pas de bilan biologique .

Observation n° 5. CH... Marie-France, 23 ans, Infirmière du service de gastro-entérologie de l'Antiquaille.
Alors qu'elle est enceinte de 1 mois, apparaissent des douleurs de la fosse iliaque droite avec myalgies et asthénie , mais sans ictère. L'augmentation des SGPT, 1400 URF, et l'HB Ag positif (ID et EID) permettent de poser le diagnostic d'hépatite virale anictérique. Trois ans plus tard, l'HB Ag est toujours positif et plusieurs poussées anictériques avec arthralgies et cytolyse se sont produites. Deux PBF concluent à une hépatite chronique persistante.
Des douleurs annexielles et des métrorragies font redouter une grossesse extra-utérine, mais la grossesse se poursuit normalement et l'accouchement a lieu à terme.
Le sang du cordon est HB Ag négatif en ID et EID, mais positif en DRI à deux reprises, 11,5 et 8,4 et en hémagglutination réverse. L'enfant n'a pas été nourri au sein. Il a été revu à 1 mois 1/2, 7 mois, 9 mois 1/2, 13 mois et 18 mois. La croissance est normale et l'examen clinique entièrement négatif, il n'a jamais fait d'ictère. Les SGPT normales à 1 mois 1/2 et 9 mois 1/2, sont légèrement augmentées dans les autres prélèvements : 94 URF, 56 µ/ml, 52 µ/ml . L'HB Ag reste toujours positif à 18 mois en ID et EID. Une PBF n'a pu être pratiquée.

Observation n° 6. MA... Paule, 21 ans, assistante hospitalière du service de néphrologie de l'Antiquaille.
L'ictère débute à la 6ème semaine de grossesse ; il a été précédé pendant 15 jours d'une asthénie puis d'arthralgies et de myalgies. SGPT : 2140 URF.
L'HB Ag est encore positif (ID, EID) lorsque la malade avorte, de façon spontanée, à 2 mois 1/2.

Observation n° 7 . MO... Chantale, 21 ans, aide-soignante du service d'urologie de l'Antiquaille.
A la suite d'un état pseudo-grippal, s'installe un ictère à la 7ème semaine de grossesse, SGPT 1900 URF. L'HB Ag reste positif 6 semaines (ID - EID). Accouchement à terme d'un enfant normal. Le sérum maternel et le sang du cordon sont alors HB Ag négatif (ID, EID, DRI). L'enfant n'est pas nourri au sein. Il est revu à 45 jours et 9 mois. L'examen clinique et les SGPT sont normaux. L'HB Ag, négatif à 45 jours même en DRI, est négatif en ID et EID mais faiblement positif en DRI (2,1 et 3,9) et avec l'Hépanosticon.
Le sérum maternel testé à nouveau à ce moment est négatif en DRI.
Le mari a présenté, environ 1 mois après sa femme, une hépatite virale HB Ag positif d'évolution clinique favorable ; la présence ou l'absence de l'HB Ag dans le sérum n'a pu être vérifiée en DRI, au moment de la positivation du sérum de l'enfant.

Observation n° 8 . 22 ans, infirmière du service de réanimation de la Croix-Rousse. Lorsque débute l'ictère, la malade est enceinte de 2 mois 1/2 .
SGPT : 1254 u/ml . L'HB Ag est encore positif 20 jours plus tard (ID - EID) et ne sera pas recherché avant l'accouchement ; il est alors négatif (ID, EID, DRI).
Accouchement à terme d'un enfant normal. La recherche de l'HB Ag est négative dans le sang du cordon (ID, EID, DRI).
A 2 mois, l'enfant est cliniquement normal ; il n'a pas été fait de bilan biologique.

Observation n° 9. DU... Hélène, 24 ans , laborantine à la pharmacie de l'Antiquaille.
L'ictère survient, après un urticaire, à la 14ème semaine de grossesse.
SGPT : 980 URF. L'HB Ag se négative avant le 2ème mois (ID, EID). Accouchement à terme ; le sérum maternel est alors HB Ag négatif de même que le sang du cordon (ID, EID, RIA).
A 6 mois, l'examen clinique de l'enfant est normal. Les SGPT sont normales. L'HB Ag n'a pu être recherché.

Observation n° 10. PLO... Suzanne, 19 ans, auxiliaire médicale du service de néphrologie de l'Antiquaille.
Hépatite virale HB Ag positif, d'évolution favorable, 4 mois après le début de la grossesse SGPT : 980 URF. Le sérum maternel n'est testé à nouveau que 4 mois après l'accouchement ; l'HB Ag est négatif.
Accouchement à terme d'un enfant normal.
Pas d'examens sur le sang du cordon, ni de surveillance ultérieure.

Observation n° 11 . RI... Andrée, 24 ans, infirmière du service de néphrologie de l'Antiquaille, est enceinte de 4 mois 1/2, lorsqu'elle fait une hépatite virale ictérique, HB Ag positif pendant 1 mois (ID, EID).
Accouchement à terme d'un enfant sain.
Pas d'examen du sang du cordon, ni de surveillance de l'enfant.

Observation n° 12 . BU... Christiane, 25 ans, Interne en pharmacie à l'Hôpital Jules Courmont.
Hépatite virale ictérique au 5ème mois de la grossesse. SGPT : 1200 URF.
L'HB Ag, encore positif 15 jours plus tard, n'est pas recherché avant l'accouchement ; il est alors négatif (ID, EID, DRI).
Accouchement à terme d'un enfant normal.
Le sang du cordon est HB Ag négatif (ID, EID, DRI), de même que le lait maternel.
L'enfant , à 8 mois , est normal.

Observation n° 13 . BE... Bernadette, 24 ans, laborantine à la pharmacie de l'Antiquaille.
L'ictère, précédé d'une asthénie, de nausées et d'arthralgies, débute au 6ème mois de la grossesse, SGPT > 250. L'HB Ag reste positif 14 jours (ID, EID).
Après une grossesse sans incidents, elle accouche à terme d'un enfant normal dont le sang du cordon est négatif (ID, EID).
L'enfant n'est pas revu.

Observation n° 14 . AL... Suzanne, 27 ans, infirmière du service de radiologie vasculaire de l'Antiquaille.
Alors qu'elle est enceinte de 6 mois, s'installent une asthénie avec prurit, cervicalgies, douleurs de l'hypochondre D, puis après 4 jours un ictère.
SGPT : 1900 URF. L'HB Ag est positif en ID et EID pendant 2 mois avant de se négativer, 1 mois avant l'accouchement ; ce dernier sérum, testé ultérieurement en DRI, est positif à deux reprises : 2,45 et 4,8.
Accouchement à terme d'un enfant normal.
L'HB Ag n'est pas recherché dans le sang du cordon . L'enfant est examiné à 4 et 12 mois : l'examen est négatif et les SGPT normales ; l'HB Ag reste négatif même en DRI.

Observation n° 15 . CH... Martine, 21 ans, auxiliaire médicale d'un laboratoire d'analyse médicale, est hospitalisée dans le service de gastro-entérologie de l'Hôtel-Dieu, pour une hépatite virale aiguë. Les SGPT sont à 977 URF et l'HB Ag reste positif 18 jours (ID, EID). Elle est enceinte de 7 mois.
L'accouchement a lieu à terme. L'enfant est normal et le sang du cordon négatif (ID, EID).
L'enfant est perdu de vue.

Observation n° 16 . DU... Christianne, 20 ans, infirmière du service de néphrologie de l'Antiquaille.
Six mois après une hépatite virale aiguë ictérique avec importante cytolyse (SGPT : 2020 URF), et alors que l'HB Ag s'est négativé (ID, EID), débute une grossesse qui se déroulera sans incidents.
Accouchement à terme d'un enfant normal, pour lequel aucun examen biologique n'a été pratiqué.

Observation n° 17 . MI... Sylvianne, 28 ans.
Un ictère fugace, précédé d'asthénie et de douleurs épigastriques, débute peu après la conception, les SGPT sont augmentées : 560 URF.
L'HB Ag, recherché pour la première fois au moment de l'accouchement dans le sérum maternel, est négatif (ID, EID, DRI) ; il n'est également pas décelé dans le sang du cordon, même en DRI.
L'examen de l'enfant, né à terme, est normal à 8 mois. Il n'a pas été fait de nouvelle recherche de l'HB Ag.

Observation n° 18 . SI... Adrienne, 20 ans.
La grossesse débute un mois après un tableau d'embarras gastrique, avec ictère, non expertisé biologiquement, d'évolution clinique rapidement favorable. Un an plus tard, on découvre chez son beau-frère de 14 ans, une hépatite chronique active HB Ag positif , avec importante fibrose hépatique, à l'occasion du bilan d'une splénomégalie découverte au cours d'un examen systématique ; il est possible qu'il ait contaminé la jeune femme.
L'HB Ag est recherché, pour la première fois, au moment de l'accouchement chez la mère. Il est négatif en ID et EID, mais positif en DRI (+ 4) ; cependant, deux vérifications ne confirment pas ce résultat et font conclure à un faux positif.
Accouchement à terme.
Le sang du cordon négatif en ID et EID est également faiblement positif en DRI (2,8) ; la répétition de cet examen, à deux reprises, ne confirme pas le premier résultat.
L'enfant, normal à la naissance, est à nouveau examiné à 11 mois ; l'examen clinique, le bilan hépatique (prothrombine, bilirubine, SGPT, électrophorèse), sont normaux et l'HB Ag négatif (ID, EID).

Observation n° 19 . Marie-Antoinette, 26 ans , Infirmière du service de néphrologie de l'Antiquaille.
La patiente est enceinte de 1 mois lorsqu'apparaît un subictère, précédé d'un embarras gastrique avec nausées, arthralgies et myalgies. Les SGPT sont à 1200 URF. Malgré le contexte épidémiologique, l'HA Ag est négatif (ID, EID, DRI).

Elle accouche prématurément à 7 mois 1/2. L'enfant est cliniquement normal à la naissance.
A 4 mois 1/2 l'examen clinique et les SGPT ne sont pas perturbés et l'HB Ag est négatif (ID, EID, DRI).

Observation n° 20 . GR... Christiane, 21 ans.
Enceinte de 6 mois, cette jeune puéricultrice fait une hépatite virale, diagnostiquée à l'occasion d'un embarras gastrique fébrile avec ictère.
Deux mois plus tard, elle est admise dans le service de gastro-entérologie de l'Antiquaille pour une rechute de l'ictère ; les SGPT sont augmentées (1600 URF). L'HB Ag, négatif en ID et EID, n'avait pas été recherché initialement.
Elle accouche à terme d'un enfant normal ; le sérum maternel et le sang du cordon sont alors HB Ag négatif (ID, EID, DRI).
L'enfant n'a pu être suivi.

Observation n° 21 . TO... Colette, 23 ans.
Hépatite virale aiguë ictérique, sans prodromes, au cours du 6ème mois de la grossesse. Les SGPT sont perturbées (450 URF). L'HB Ag n'est pas recherché avant l'accouchement qui a lieu à terme ; il est alors négatif dans le sérum maternel et le sang du cordon (ID, EID).
Pas de surveillance de l'enfant.

Observation n° 22. BR... Francette, 19 ans, vraisemblablement contaminée par un frère qui a fait une hépatite virale un mois auparavant. L'ictère débute à 7 mois 1/2 de grossesse. Les SGPT sont augmentées (290 URF).
Une semaine plus tard, elle accouche prématurément à la 32ème semaine, d'un enfant normal.
Le sérum maternel et le sang du cordon sont HB Ag négatif (ID, EID, DRI).
Revu à 6 mois, l'enfant est normal cliniquement.

OBS.	AGE	PATITE / GROSSESSE	EVOLUTION DE LA GROSSESSE	NAISSANCE	MERE : HB Ag		CORDON: HB Ag		SURVEILLANCE DE L'ENFANT			
					ID EID	DRI	ID EID	DRI	H B Ag ID EID	H B Ag DRI	CLINIQUE	SGPT
1	23	1 mois avant la grossesse	RAS	A TERME Jumelles : RAS	-						RAS: 8 jours	
2	22	Coïncide avec la conception	Avortement spontané : 1 mois									
3	25	Coïncide avec la conception	Avortement spontané : 2 mois									
4	18	4 semaines	RAS	A TERME Enfant : RAS	-	-	-	-			RAS: 1 mois	
5	23	4 semaines	RAS	A TERME Enfant : RAS	+		-	+ (11,5 et 84)	+1mois1/2 +9mois1/2 +13mois +18mois		RAS	mo-dé-ré
6	21	6 semaines	Avortement spontané: 2 mois1/2									
7	21	7 semaines	RAS	A TERME Enfant : RAS	-	-	-	-	-1mois1/2 -9mois	+ (2,3 et 3,9)	RAS	RAS
8	22	2 mois 1/2	RAS	A TERME Enfant : RAS	-	-	-	-			RAS: 2 mois	
9	24	3 mois 1/2	RAS	A TERME Enfant : RAS	-	-	-	-			RAS: 6 mois	RAS
10	19	4 mois	RAS	A TERME Enfant : RAS	-						RAS: 8 jours	
11	24	4 mois 1/2	RAS	A TERME Enfant : RAS	- au 6ème mois						RAS: 8 jours	

12	25	5 mois	RAS	A TERME Enfant : RAS	-	-	-	-			RAS: 8 mois	
13	24	6 mois	RAS	A TERME Enfant : RAS	-		-				RAS: 8 jours	
14	27	6 mois	RAS	A TERME Enfant : RAS	- 1 ms av. accouch.	+ (2,45 et 4,8)			- 4 mois - 1 an	- -	RAS	RAS
15	21	7 mois	RAS	A TERME Enfant : RAS	-		-				RAS: 8 jours	
16	20	Conception 7 mois après le début de l'hépatite virale alors que l'HB Ag s'est négativé. Grossesse normale. Accouchement à terme d'un enfant normal. Pas de bilan biologique.										
17	28	coïncide avec la conception	RAS	A TERME Enfant : RAS	-	-	-	-			RAS: 8 mois	
18	20	4 semaines	RAS	A TERME Enfant : RAS	-	-	-	-	- 11 mois		RAS: 11 mois	RAS
19	26	4 semaines	RAS	Prématuré 7 mois 1/2 Enfant : RAS	-				- 4 mois 1/2		RAS: 4 mois 1/2	RAS
20	21	6 semaines	RAS	A TERME Enfant : RAS	-	-	-	-			RAS: 8 jours	
21	23	6 mois	RAS	A TERME Enfant : RAS	-	-	-	-			RAS: 8 jours	
22	19	7 mois 1/2	RAS	Prématuré 32 semaines Enfant : RAS	-	-	-	-			RAS: 8 mois	

Tableau I : OBSERVATIONS PERSONNELLES : - Grossesses au cours d'hépatites aïgues HB Ag + : Obs. 1 à 16
- Grossesses au cours d'hépatites aïgues HB Ag - . Obs. 17 à 22

II - Résultats

1) L'HB Ag a été recherché chez la mère 18 fois dans les quelques jours suivant l'apparition de l'ictère et le début de l'hépatite anictérique. Il est positif 16 fois : 13 observations font partie de l'épidémie de l'Antiquaille (230) ; une malade est infirmière dans un service de réanimation, une autre est interne en pharmacie et la dernière laborantine. Ainsi les 16 mères HB Ag positif travaillent à l'Hôpital ou dans un laboratoire et toutes ont été en contact avec des malades HB Ag positif ou ont manipulé des prélèvements biologiques contenant l'antigène, ce qui explique sa fréquence dans cette série d'hépatites virales (72,6 %).

Quatre fois, la recherche de l'HB Ag a été tardive, 2 à 9 mois après l'ictère, ce qui ne permet pas d'éliminer le rôle du virus B.

2) La recherche de l'HB Ab a toujours été négative.

3) Incidence de l'hépatite virale en fonction du stade de la grossesse.

Parmi les 16 hépatites HB Ag positif.

- 7 ont débuté au cours du 1er trimestre
- 7 au cours du 2ème trimestre
- 1 au cours du 3ème trimestre
- 1, 7 mois avant la grossesse.

Parmi les 6 hépatites présumées HB Ag négatif on relève :

- 4 hépatites du 1er trimestre
- 1 hépatite du 2ème trimestre
- 1 hépatite du 3ème trimestre

Au total

- 11 hépatites ont débuté au 1er trimestre
- 8 au 2ème trimestre
- 2 au 3ème trimestre
- 1, 7 mois avant la grossesse.

4) Influence de l'hépatite virale sur l'évolution de la grossesse.

a) 17 femmes ont accouché à terme d'enfants normaux.

b) 3 avortements spontanés ont eu lieu à 1 mois, 2 mois et 2 mois 1/2 (observations n° 2, 3, 6). L'hépatite virale HB Ag positif dans tous les cas, a coïncidé deux fois avec le moment de la conception et à débuté, dans la 3ème observation, à la 6ème semaine de la grossesse.

c) Prématurité .

Deux accouchements prématurés ont eu lieu : l'un à 7 mois 1/2 alors que la mère avait fait une hépatite à la 4ème semaine de grossesse (observation n° 19), l'autre à 32 semaines, 8 jours après le début de l'ictère (observation n° 22). L'HB Ag était négatif dans les deux sérums maternels.

5) Nous n'avons eu aucune malformation foetale dans cette étude.

6) Hépatite néonatale.

a) Aucun enfant n'a fait d'ictère au cours des 8 premiers jours de la vie.

b) Aucun des 6 enfants, revus cliniquement, 1 à 8 mois après l'accouchement, n'a eu d'ictère, ni de symptômes ou de signes physiques évocateurs d'une maladie hépatique.

c) 5 enfants ont pu être suivis de façon régulière, avec l'aide d'examens biologiques.

- 3 fois l'examen clinique, les SGPT sont normaux et l'HB Ag négatif en ID, EID, et même en DRI (observation n° 14).

Deux de ces enfants sont nés de mère HB Ag négatif et ont été suivis jusqu'à 11 mois (observation n° 18) et 4 mois 1/2 (observation n° 19). La mère du troisième , examiné à 4 mois et 12 mois (observation n° 14), a fait une hépatite HB Ag positif.

- Un enfant dont la mère a fait une hépatite au 1er trimestre et dont l'antigène était négatif à la naissance a été revu 4 et 9 mois plus tard.

A 1 mois 1/2, l'examen clinique, les SGPT et la recherche de l'HB Ag même en DRI sont négatifs (observation n° 7).

A 9 mois, l'examen clinique et les SGPT sont normaux. Par contre, l'HB Ag, négatif en ID et EID, est faiblement positif en DRI : 2,3 et 3,9 ; la recherche est également faiblement positive avec la technique de l'Hépanosticon.

- Enfin, un enfant (observation n° 5), examiné à 1 mois 1/2, 7 mois, 9 mois 1/2, 13 mois et 18 mois, reste cliniquement entièrement normal et n'a jamais fait d'ictère . Cependant, les SGPT, normales à 1 mois 1/2 et 9 mois 1/2, sont légèrement augmentées à 7 mois (94 URF), 13 mois (56 u/ml) et 18 mois (52 u/ml). Quant à l'HB Ag, il est positif dans tous les prélèvements.

Une électrophorèse à 9 mois 1/2 objective une augmentation des alpha-2-globulines : 14,5 % et une diminution des gamma globulines : 8 %. La PBF n'a malheureusement pas pu être pratiquée.

7) Transmission mère-enfant de l'HB Ag

a) L'HB Ag a été recherché 13 fois à la fois dans le sérum maternel, au moment de l'accouchement, et dans le sang du cordon.

- Huit fois la mère a fait une hépatite HB Ag positif : 3 au cours du 1er trimestre, 4 du second et 1 du troisième trimestre.

Le sérum maternel s'est négativé au moment de l'accouchement dans 7 cas, même en DRI pratiqué 6 fois ; le sang du cordon correspondant est également négatif (5 sérums ont été testés en DRI).

Une seule mère est encore HB Ag positif (observation n° 5) au moment de l'accouchement (ID, EID). Le sang du cordon négatif en ID et EID est nettement positif en DRI, vérifié 2 fois et par la méthode Hépanosticon. Malgré l'absence de vérification du DRI par une neutralisation avec des anticorps humains, la concordance de deux méthodes différentes permet d'affirmer la positivité du sang du cordon et ainsi le passage transplacentaire de l'HB Ag.

La présence de l'HB Ag en ID et EID dans le premier sérum prélevé après la naissance à 1 mois 1/2, c'est-à-dire à la limite inférieure de l'incubation de l'hépatite virale B confirme cette opinion.

- L'HB Ag n'a jamais été détecté dans le sérum des 5 autres mères , ni dans le sang du cordon correspondant même en DRI.

b) Outre l'observation n° 5, 4 enfants ont eu une ou plusieurs recherches de l'HB Ag après l'accouchement.

Deux sont nés de mères dont l'hépatite est présumée HB Ag négatif et ont également un antigène négatif à 11 mois (observation n° 18) et 4 mois 1/2 (observation n° 19).

Les mères des deux autres enfants ont fait une hépatite HB Ag positif.

- Dans l'observation n° 7, le sérum de l'enfant devient faiblement positif à deux reprises en DRI et avec le test Hepanosticon au 9eme mois alors que le sérum de l'enfant, à 1 mois 1/2, ne contient pas l' HB Ag (ID, EID, DRI). La concordance des résultats, avec deux méthodes différentes, même s'ils se situent à la limite de la sensibilité des méthodes, rend très vraisemblable la présence de l'HB Ag dans le sérum.

L'absence de l'HB Ag (ID, EID, DRI) dans le sang du cordon, sa positivation entre 1 mois 1/2 et 9 mois sont en faveur d'une contamination postnatale. Or le sérum maternel ne contient pas l'HB Ag (ID, EID, DRI) au moment de la naissance, ni au moment de la positivation du sérum de l'enfant. La contamination a pu s'effectuer par le mari qui a fait, un mois après sa femme une hépatite virale ; l'HB Ag positif initialement n'a plus été recherché.

- Dans l'observation n° 14, la mère, après une hépatite virale au 7ème mois, négative l'HB Ag 1 mois avant l'accouchement (ID, EID). Un examen ultérieur trouve ce sérum positif à deux reprises en DRI : 2,45 et 4,8. Le sang du cordon n'est pas testé mais à 4 et 8 mois le DRI ne permet pas d'isoler l'HB Ag. chez l'enfant.

CHAPITRE III

DISCUSSION

I - FREQUENCE DE L'HEPATITE VIRALE AU COURS DE LA GROSSESSE.

L'hépatite virale cliniquement patente est rare au cours de la grossesse, puisqu'une revue de la littérature (Tableau II) situe sa fréquence à 0,06 % . La recherche systématique de l'HB Ag qui permet de dépister les hépatites anictériques, mais également les porteurs sains, augmente ce pourcentage (0,20 %) ; et cependant il n'est le témoin que de l'infection par le virus B.

Les variations de fréquence indiquées par les différents auteurs tiennent à plusieurs raisons :

- les séries sont issues de zones géographiques où les conditions épidémiologiques sont différentes.

- les bases de travail ne sont pas identiques. Certains travaux ont été effectués au cours d'émidémies.
Ainsi, ZONDECK (237) trouve 0,857 % d'hépatites parmi les femmes enceintes en période épidémique contre 0,024 % en période endémique.

-SMITHWICK (206) attribue l'écart entre la positivité de l'HB Ag chez la femme enceinte (2,2 %) et chez les donneurs de sang, aux conditions socio-économiques défavorables.

Plusieurs études comparatives témoignent que la grossesse n'augmente pas le risque de contracter une hépatite virale. MARTINI (137) , de juillet 1947 à Décembre 1950 dénombre 4222 hépatites virales à Hambourg. La morbidité atteint 0,7 % dans la population générale, 0,07 % chez les femmes en âge d'être enceintes et 0,04 en cours de grossesse.

ELLEGAST (63) à Vienne aboutit aux mêmes conclusions : l'hépatite virale n'est pas plus fréquente chez la femme enceinte qui vit dans des conditions épidémiologiques identiques à celles des autres femmes.

SKINHOJ (202) teste pendant 10 mois le sérum de toutes les femmes enceintes du Danemark ; il trouve un taux d'HB Ag similaire à celui des donneurs de sang : 0,12 % contre 0,10 à 0,20 % .

SANS HB Ag

ANNEE	AUTEURS	DUREE D'ETUDE (années)	Nbre de GROSSESSES	HEPATITES VIRALES	%	LIEU d'ETUDE
1943	DE LEE		72.000	10	0,014	
1943	SAURER	1	2.764	3	0,108	ZURICH
1947	ZONDECK	9	12.360	3	0,024	JERUSALEM
		2,6	3.382 (épidémie)	29	0,857	"
1950	DILL	3	25.000	12	0,048	WASHINGTON
1951	MICKAL	9	69.186	15	0,022	NEW-ORLEANS
1953	MARTINI	3,5	91.735	37	0,040	HAMBOURG
1955	PAUL	15	46.000	10	0,022	TORONTO
1955	THORLING	10	25.797	24	0,093	UPPSALA
1957	NAIDU		(épidémie)		3,4	INDE
1957	MALKANI		7.342 (épidémie)	149	2,002	INDE
1957	LACOMME		10.000	10	0,100	PARIS
1959	PERETZ	8	21.000 (épidémie)	65	0,31	HAIFA
1962	CAHILL	28	110.378	29	0,026	NEW-YORK
1962	SYNODINOS	6	44.000	27	0,060	ATHENES
1963	SIEGLER	10	80.356	10	0,012	NEW-YORK
1968	SEVER		10.000	1		
1968	D'CRUZ		12.644	39	0,31	INDE
1972	KEHAYOGLOU	3	23.002	14	0,06	ATHENES
		TOTAL	666.946	497	0,07	

AVEC HB Ag

ANNEE	AUTEURS	DUREE D'ETUDE (mois)	GROSSESSES	HEPATITES VIRALES HB Ag +et PORTEURS	%	LIEU d'ETUDE
1970	SMITHWICK		271	6	2,2	NEW-YORK
1971	MORONI		1.443	11	0,76	ITALIE
1972	SKINHOT	10	69.978	82	0,12	DANEMARK
1974	STURBOIS	13	713	46	6,4	BRUXELLES
		TOTAL	72.405	145	0,20	

Tableau II : FREQUENCE DE L'HEPATITE VIRALE AU COURS DE LA GROSSESSE.

II - INCIDENCE DE L'HEPATITE VIRALE EN FONCTION DU STADE DE LA GROSSESSE .

La tableau III rassemble 998 hépatites virales de la grossesse. Il fait apparaître, en acord avec la plupart des séries, la plus grande fréquence des hépatites virales au cours du troisième trimestre de la grossesse (56,5 %), qu'au cours du deuxième (30 %) et du premier (13 %).

Notre étude ne vérifie pas ces conclusions puisque 11 hépatites ont débuté au premier trimestre, 8 au second et 2 au troisième. Cependant, la plupart des publications viennent de services d'obstétrique où sont admises essentiellement les patientes au dernier stade de leur grossesse. Au début de la grossesse les malades sont plus volontiers hospitalisées dans les services de médecine comme en témoignent les deux importantes séries d'ELLEGAST (63) et de DORFLER (56) ainsi que la nôtre.

En outre, le dépistage de la pathologie de la grossesse est plus attentif au cours du troisième trimestre alors que initialement les symptômes de l'hépatite sont souvent confondus avec les manifestations cliniques habituellement observées en début de grossesse.

ANNEE	AUTEURS	Nbre de cas	1er Trimestre	2ème Trimestre	3ème Trimestre
1947	ZONDECK	29	6	19	4
1947	NIXON	9	1	2	6
1951	MICKAL	15	0	4	11
1951	INGERSLEV	88	2	1	85
1951	JAVERT	20	5	2	13
1952	HSIA	14	0	3	11
1953	ROTH	16	3	7	16
1953	MARTINI	56	10	14	32
1954	ELLEGAST	52	14	21	17
1954	FRUCHT	17	0	2	15
1955	THORLING	24	5	12	7
1955	HARTMAN	26	6	10	10
1955	LONG	10	1	3	6
1956	EZES	34	2	25	7
1957	DORFLER	55	10	25	20
1957	MALKANI	149	5	38	106
1959	PERETZ	65	7	25	33
1961	DENNING	21	7	4	11
1962	CAHILL	29	8	6	15
1963	SYNODINOS	27	1	5	21
1963	SIEGLER	10	3	3	4
1965	ADAMS	34	4	6	24
1966	SIEGEL	65	12	33	20
1971	BEODHAR	32	0	17	15
1972	KEHAYOGLOU	14			13
1973	BORHANMANES	29		5	24
1974	FREXINOS	27	11		16
1973	SCHWEITZER	31	6	4	15 + 6 post-partum
	TOTAL :	998	129 (13 %)	299 (30 %)	564 (56,5 %)
	SERIE PERSONNELLE :	21	11 (52,5 %)	8 (38 %)	2 (9,5 %)

Tableau III : INCIDENCE DE L'HEPATITE VIRALE EN FONCTION DU STADE DE LA GROSSESSE.

III - INFLUENCE DE L'HEPATITE VIRALE SUR L'EVOLUTION DE LA GROSSESSE (21). Tableaux IV - V et VI.

HAEMMERLI (84) pense que l'hépatite virale induit une tendance à l'avortement et à la prématurité identique à celle des autres ictères de la grossesse. STURBOIS (217) trouve une relation significative entre l'apparition de l'hépatite virale au cours de la grossesse et le déroulement pathologique de celle-ci.

1/ Avortements.

Trois avortements pontanés ont eu lieu dans notre série (13,6 %).

Une revue de la littérature rapporte cette complication dans 3,6 % des hépatites avant la recherche de l'HB Ag et 10,6 % des hépatites virales HB Ag positif, cette fréquence n'étant plus que de 4,7 % lorsque l'on ne tient compte que des avortements spontanés .
ADAMS (3), CAHILL (28), GRONWALL (82), SKINHOT (201) (202) ne trouvent pas plus d'avortements spontanés que chez les témoins, ce qui était prévisible puisque la plupart de leurs hépatites se manifestent au cours du troisième trimestre.
Le risque abortif se situe en effet au début de la grossesse, comme pour toute maladie aiguë. Ainsi l'hépatite a débuté à la 6ème semaine et au moment de la conception (2 cas) dans nos 3 observations d'avortements. On est étonné de la fréquence des avortements (8/46) de la série de STURBOIS (217) dont toutes les patientes sont porteuses asymptomatiques de l'HB Ag.

L'examen histologique du produit d'avortement pratiqué dans une de nos observation , n'a révélé que des signes inflammatoires non spécifiques.

HOLZBACH (91) a recherché sans succès l'HB Ag dans le tissu foetal.

2/ Influence de l'hépatite virale sur la prématurité.

Elle paraît nulle dans notre travail puisque 2 accouchements prématurés ont eu lieu (9 %) alors qu'ils représentent 13 % des accouchements du service d'obstétrique de l'Hôpital Edouard-Herriot.

Plusieurs auteurs (28) (50) (56) (145) (179) (223) concluent de même.

ADAMS (3), après exclusion de 3 grossesses gémellaires et d'un accouchement provoqué, obtient un taux de prématurité (14 %) similaire à celui de l'hôpital (13 %).

Pour la plupart cependant (69) (85) (96) (137) (155) (200) (198) (237), cette relation existe ; elle est de 27 % dans notre revue de la littérature (tableau V).

La présence de l'HB Ag semble induire moins d'accouchements prématurés : 13,2 % (Tableau VI), sauf pour SMITHWICK (207) : 9 des 15 enfants nés de mère HB Ag positif, dont 7 sont porteurs sains, pèsent moins de 2 kg.

KEYS (109) détecte L'HB Ag chez une des 30 mères donnant naissance à des prématurés, chez une des 27 femmes victimes d'avortements répétés et 3 des 358 témoins.

Cependant les publication ne sont pas comparables.

- La gravité de la maladie maternelle influe sur la fréquence de la prématurité : 11/31 hépatites aiguës de SCHWEITZER (187) contre 0/81 pour SKINHOJ (201) et 1/46 pour STURBOIS (217) lorsque la mère est porteuse asymptomatique de l'antigène.

- SIEGEL (198), après une importante étude comparative confirme l'opinion des différents auteurs : la prématurité est plus fréquente lorsque l'hépatite débute en fin de grossesse. L'incidence de cette complication est de 1/10 lorsque l'hépatite survient entre 0 et 11 semaines, 1/12 de 12 à 10 semaines et 14/38 après 20 semaines ; dans un groupe témoin, la prématurité ne s'observe qu'une fois sur 63 cas.

Or nous n'avons que 2 hépatites du 3ème trimestre ce qui explique la faible incidence de prématurés dans notre série.

Plusieurs facteurs ont été incriminés :

- sévérité de l'hépatite (141) (26) (197) elle-même attribuée à de multiples facteurs (nutritionnels, raciaux, immunologiques ...).

- la toxicité des sels biliaires (64) (221) est peu probable puisque le foetus ne souffre pas au cours des hépatites bénignes avec importante rétention.

- modifications hormonales et humorales consécutives à l'insuffisance hépatique (64).

- le rôle du placenta est envisagé par ailleurs.

- quant à l'infection foetale, son importance paraît réduite puisque la fréquence de la prématurité n'est pas différente chez les enfants selon qu'ils deviennent (6/17) ou non (5/14) ultérieurement porteurs de l'HB Ag (187).

3/ Mortalité foetale et néonatale.

Nous n'en n'avons pas observé.

Au cours de l'hépatite virale aiguë commune (Tableau IV) 4,9 % des enfants sont mort-nés et 6,1 % décèdent dans la période néonatale contre 52,5 % au cours des hépatites graves (Tableau V) et 5,7 % au cours des hépatites HB Ag + (Tableau VI) bénignes pour la plupart.

Les 5 morts foetales, au cours de 65 grossesses compliquées d'hépatite virale de SIEGEL (197) se répartissent ainsi : 2/12 hépatites des 11 premières semaines, 0/33 hépatites de la 12ème à la 20ème semaine, 3/20 hépatites au-delà de la 28ème semaine. La mortalité foetale, comparée à celle des témoins, n'augmente qu'à partir de la 28ème semaine et ne diminue pas après le 3ème mois contrairement à la rubéole, la rougeolle, la varicelle et les oreillons. Enfin, la mortalité périnatale 6/63 est maximum et significativement différente de celle des témoins lorsque l'hépatite survient au 3ème trimestre.

La prématurité explique la plupart des décès de la période néonatale. MEADOW (141) invoque également le rôle des drogues données au cours du travail, même à dose modérée, la détoxication hépatique étant insuffisante.

ANNEE	AUTEURS	Nbre d'HEPATITES MATERNELLES	AVORTEMENTS	PREMATURES	MORT-NES	MORTALITE NEONATALE	MORTALITE PERINATALE
1947	ZONDECK	29	0	7	0	4	4
1947	NIXON	9	0	3	2	0	2
1948	GRONWALL	21	2	4	0	0	0
1951	MICKAL	15	0	1	1	0	1
1952	DIETEL	6	0	1	0	0	0
1952	HSIA	14	0	3	2	0	2
1953	ROTH	16	2	0	1	1	1
1953	MARTINI	54	2	11	0	0	0
1954	ELLEGAST	47	0	16	2	4	6
1955	THORLING	22	1	0	0	0	0
1955	HARTMAN	26	1	5	0	1	1
1955	LONG	10	0	6	0	2	2
1955	PAUL	10	0	5	0	3	3
1957	PIRINOLI	37	1	16	0	9	9
1957	DORFLER	55	3	10	0	1	1
1959	PERETZ	65	non précisé		6	3	9
1961	DENNING	19	1	2	0	0	0
1962	GABRIEL	17		9 (1 mère a eu 4 enf.)	1	0	1
1962	CAHILL	29	2	3	0	1	1
1963	SYNODINOS	27	0	21	4	3	7
1963	SIEGLER	10	1	2			
1965	ADAMS	34	2	8 (3 grosses. géméllaires 1 travail induit)	2	0	2
1966	SIEGEL	65	2	11	3	3	6
1967	FRIEDLANDLER	23	0	9	2	3	5
1972	KEHAYOGLOU	14	0	3	2	0	2
1974	FREXINOS	27	2	6	2	0	2
	TOTAL :	601	22 (3,6%)	162 (27 %)	30 (4,9%)	37 (6,1%)	67 (11,1%

Tableau IV : INFLUENCE DE L'HEPATITE VIRALE SUR L'EVOLUTION DE LA GROSSESSE.

ANNEE	AUTEURS	Nbre d'HEPATITES MATERNELLES	AVORT.	PREMAT.	MORT-NES	MORTALITE NEONATALE	MORTALITE PERINATALE
1956	EZES	34 (22 décès)		21	19	6	25
1957	MALKANI	149	0	78	18	30	48
1968	D'CRUZ	39 (31 décès)		29	30		30
1971	BEODHAR	32 (32 décès)	4		8 + 18 morts in utéro		26
1973	BORHANMA-NES	29 (21 décès)		1	16	4	20
TOTAL :		283	4 (1,8%)	129 (45,6%)	109 (38,5%)	40 (14,1%)	149 (52,5%)

Tableau V : INFLUENCE DE L'HEPATITE VIRALE SUR L'EVOLUTION DE LA GROSSESSE (FORMES MATERNELLES GRAVES)

ANNEE	AUTEURS	Nbre de mères HB Ag ⊕	AVORTEM.	PREMATURES	MORT-NE	MORTALITE NEONATALE	MORTALIT PERINATAL
1970	GILLEPSIE	1 (P.S.) *					
1971	GARTY	1 (P.S.)					
1971	LYONS	1 (3° Trim.)		1			
1972	HOLZBACH	3 (1° Trim: 1 2° Trim: 1 3° Trim: 1)	1 (provoq.)	 1			
1972	KEYS	2 (2° Trim.)		1			
1972	LONDON	1 (1° Trim.)		1			
1972	MERRIL	5 (2° Trim: 1 3° Trim: 3 Post- Partum : 1)		1			
1972	SKINHOJ	82(81 P.S.)	11 (8 provoq)		1	1	2
1972	SMITHWICK	15 dont hépatite : 8 P.S. : 7		. 4 5 (1 gros. gémèl.)		. 3 4	. 3 4
1973	KATTAMIS	1 (P.S.)					
1973	SCHWEITZER	31 dont 1° Trim : 6 2° Trim : 4 3° Trim :21 et Post-Part.		11			
1974	STURBOIS	46 (P.S.)	8	1	2		2
	TOTAL :	189 (P.S.:138 1°T.: 8 2°T.: 8 3°T. Post-Part.27)	20 dont 9 provoqués P.S.: 19 1°T : 1	26(13,7%) (P.S.:6 1°T :1 2°T :1 3°T :3 ? 15)	3 (1,5%) Tous P.S.	8 (4,2%) (P.S.: 5 Hépat.3)	11 (5,7%)

* P.S. = Porteurs sains.

SERIE PERSONNELLE	22 (1°T.:11 2°T.: 8 3°T.: 2 1 avant la gros.)	3 (1° Trim)	2	0	0	0

Tableau VI : INFLUENCE DE L'HB Ag SUR L'EVOLUTION DE LA GROSSESSE

IV - MALFORMATIONS CONGENITALES

Nous n'en avons pas observé.

1/ Les malformations autres que le mongolisme

a) Les malformations les plus diverses (22) ont été décrites chez des enfants dont la mère a fait une hépatite virale pendant ou peu avant la grossesse. Il serait fastidieux de les énumérer ; aussi nous les avons réunies dans un tableau (Tableau VII).

Dans la plupart des publications, une relation de cause à effet est difficile à établir du fait

- du rapport de cas sporadiques
- de l'insuffisance d'investigation des épidémies
- de la coexistence de plusieurs facteurs
- de la méconnaissance du début de la maladie maternelle

L'hépatite virale n'est vraisemblablement pas responsable des malformations publiées par INGERSLEN (96), CAHILL (28), des 2 microcéphalies d' HARNACK (85) puisqu'elle débute dans la deuxième partie de la grossesse ; par contre, son influence doit être envisagée lorsqu'elle se manifeste peu avant la conception ou au cours du 1er trimestre (63) (85) (90) (103) (107) (135) (156) (199).

Le début de l'ictère , au 16ème jour de la grossesse, coïncide avec la formation du tube neural à partir de la plaque neurale, dans la publication d'ODDO (156) ; l'hépatite explique vraisemblablement l'anencéphalie qui résulte d'un arrêt de développement localisé lors de la fermeture de la gouttière neurale.

L'incidence des malformations (3,5 %), au cours des hépatites virales colligées par DOFLER (56), n'est pas significativement différente du taux "normal" (2,4 %).

ALPERT (9) observe 7 cas d'hépatites néonatales dont 2 atrésies des voies biliaires, aux cours de l'autopsie de 19 trisomies-17-18. Dans sa description initiale, EDWARDS (60) notait déjà une hépatite à cellules géantes. Depuis des anomalies hépato-biliaires ont été décrites associées à cette anomalie chromosomiques : atrésie des voies biliaires (231) (233), hypoplasie des voies biliaires extra hépatiques (205), maladie fibrokystique hépatique (27). Eliminant un désordre métabolique ALPERT relie ces lésions hépato-biliaires, soit à l'aberration chromosomique elle-même, soit à la surinfection virale d'un foetus prédisposé ; enfin une infection virale pourrait créer l'ensemble des anomalies.

SIEGEL (199) a mené une étude prospective de 1950 à 1952. Les femmes enceintes, affectées d'une maladie virale, sont examinées dans les 48 heures ; celles susceptibles de l'être sont revues ultérieurement. Elles sont appariées à des témoins aussi semblables que possible en ce qui concerne la race, l'âge maternel, la gravidité. Les mères et les enfants sont revus 1,2 et 5 ans après l'accouchement. Il n'existe qu'un seul cas de malformation ce qui exclut la responsabilité de cette maladie virale et vérifie des conclusions moins bien étayées (17) (53) (56) (87) (92) (137) (145) (165) (223) (237).

b) L'HB Ag permet d'étudier le passage placentaire et ainsi la possibilité d'un effet tératogène du virus de l'Hépatite virale (Tableau VIII).

La transmission de l'HB Ag est étudiée par ailleurs, de même que les rapports entre atrésie des voies biliaires et hépatite virale.

La recherche de l'HB Ag dans le placenta des femmes avortées (201) (202) (91) s'est avérée négative.

L'absence d'HB Ag dans le sang du cordon d'un enfant atteint d'une maladie de HIRSCHPRUNG est, de l'avis même de SMITHWICK (207) en faveur d'une coïncidence. Par contre, la positivation du sérum de l'enfant entre la 4ème et la 8ème semaine , l'augmentation des IgM au 10ème jour, rendent possible une contamination transplacentaire et l'attribution des malformations labio-palatines à l'HB Ag dans l'article de MARSHALL (136).

En conclusion , l'hépatite virale peut être impliquée dans un certain nombre de malformations. Mais le risque tératogène, encore mal connu, paraît faible et en tout cas bien moindre que celui d'autres virus, tels celui de la rubéole.

ANNEE	AUTEURS	Nbre d' HEPATITES MATERN.	Nbre de MALFOR-MATIONS	MALFORMATIONS	DEBUT DE L'HEPATITE
1941	GRONWALL	21	1	-fissure palatine	1er trimestre
1951	HARTMAN	2	0		2è trimestre
1951	HELLBUGGE		1	-troubles oculaires + hydrocéphalie	5è semaine
1951	KASS		1	-hydrocéphalie + microcéphalie	2è mois
1951	KELLOG		1	-monstre composite	1er mois
1951	MICKAL	15	0		1er trimestre
1951	INGERSLEV	91	2	?	2è mois de la grossesse
1952	HARNACK		4	-anencéphalie	5 mois avant la grossesse
				-surdité	3 mois avant la grossesse
				-microcéphalie	7è mois
				-microcéphalie	7è mois
1952	HSIA	11	0		
1953	BODIAN	53	3	-surdité -retard psychique -surdité + ret. psychique	?
1953	ROTH	3	0		1er trimestre
1954	ELLEGAST	50	2	?	au moment de la conception
1955	MANSELL	2	1	-paralysie du III et du VII	1er trimestre
1955	LONG	9	0		
1955	KEISER		1	-malformations multiples (cardiaques, microcéphalie..)	3è trimestre
1957	DORFLER	55	0		
1962	CAHILL	29	1	-malformations multiples	2è moitié de la grossesse
1962	GABRIEL	17	1	-débilité	?
1963	SYNODINOS	27	0		
1965	EZES	36	0		
1967	ODDO		1	-anencéphalie	16è jour
1972	KEHAYOGLOU	14	0		
1973	SIEGEL	60	1	-hydrocéphalie + agénésie rein G.	5è semaine
1974	FREXINOS	27	0		

Tableau VII : MALFORMATIONS AUTRES QUE LE MONGOLISME SUCCEDANT A UNE HEPATITE VIRALE MATERNELLE.

ANNEE	AUTEURS	Nbre de MERES HB Ag+	Nbre de MALFOR-MATIONS	MALFORMATIONS	DEBUT DE L'HEPATITE
1971	TOLENTINO	2(P.S.)	2	- Atrésie des voies biliaires	?
1972	SMITHWICK	12 (5Hép)	1	- Maladie de HIRSCHPRUNG	?
		7 P.S)	0		
1972	SKINHOJ	82(81 PS)	0		
1972	MARSHALL		1	- Bec de lièvre + fissure palatine	fin de la grossesse
1973	SCHWEITZER	31 (31 hépat.)	0		

P.S. : Porteur sain.

Tableau VIII : MALFORMATIONS AUTRES QUE LE MONGOLISME AU COURS D'UNE GROSSESSE HB Ag +

2/ Hépatite virale et mongolisme :

DOWN'S, lors de la description originale du mongolisme, en 1866, avait évoqué le rôle de la tuberculose . Un siècle plus tard, avant même la découverte de l'HB Ag, d'importantes études ont envisagé les rapports entre certaines malformations congénitales d'origine inconnue et une variété d'infection virale maternelle : hépatite virale et mongolisme essentiellement, mais aussi cataracte et varicelle, anencéphalie et influenza, cardiopathies et oreillons ...

a) Etudes épidémiologiques.

PLEYDELL (172) en 1957 reprend les 84 cas de mongolisme répertoriés au Northamptonshire de 1944 à 1955 et suggère l'association à une maladie virale ou peut être streptococcique.

STOLLER et COLLMAN (213) entreprennent une étude épidémiologique dans l'état de VICTORIA en Australie. De 1942 à 1957 l'incidence annuelle des cas de mongolisme est périodique avec des pics maxima tous les 5 - 7 ans. Les pics urbains sont plus importants que les pics ruraux qu'ils précèdent d'1 an, d'où l'hypothèse de la propagation lente d'une infection virale à longue incubation à partir des zones à haute contagiosité. De toutes les maladies infectieuses, seule l'hépatite virale montre une concordance significative ($p < 0,001$). D'après ces remarques, ils prévoient un pic de mongolisme en 1962 et la poursuite de cette étude de 1957 à 1964 confirme ce pic, neuf mois après une recrudescence d'hépatites virales.

Ils en concluent que l'exposition maternelle à l'hépatite virale, en début de grossesse, détermine la naissance de mongoliens.

KOGAN (113) critique la méthodologie et rétrospectivement de 1952 à 1965, ne constate pas à SEATTLE un groupement temporo-spatial d'hépatites virales et de mongoliens.

CECCARELLI (31) en Italie, STARK (208) (209) de 1950 à 1964 à propos de 2529 mongoliens de l'état du Michigan , LECK (123) étudiant les 513 cas de mongolisme de BIRMINGHAM entre 1950 et 1965 aboutissent aux mêmes conclusions.

En Colombie britannique, deux pics d'hépatites virales, distants de 5 ans, ne sont pas suivis 9 mois plus tard d'une augmentation de fréquence du mongolisme. Cette étude rétrospective de BAIRD (15) de 1952 à 1961 utilise une méthode statistique.

b) Une approche différente, pour vérifier la réalité de cette relation, consiste à rechercher une hépatite virale chez les mères de mongoliens.

A ATHENES, DOXIADIS (57), PANTELAKIS (161) demandent aux accouchées , (13.823 en 2 ans) de répondre à un questionnaire médical ; 4 des 22 mères de mongoliens (18 %) ont eu une hépatite infectieuse avant la grossesse et seulement

223 parmi 3.748 femmes (5,9 %) accouchant d'enfants normaux.La différence est significative ($p < 0,025$). L'influence des RX ou d'autres agents infectieux n'a pas été retenue.

KUCERA (116) (117) trouve que le contact avec une hépatite est significativement plus fréquent, au moment de la conception chez les mères d'enfants mongoliens ; la différence n'est pas significative lorsque la mère fait une hépatite avant ou au moment de la conception.

Cependant les mères de Mongoliens, à la recherche d'une explication se remémorent plus facilement un épisode d'hépatite infectieuse . STARK (210) souligne également que les mères de Mongoliens, plus âgées, souvent multipares, sont plus exposées à une contamination par l'hépatite virale A. Ainsi, lorsque KUCERA ajuste l'âge maternel , donc contrôle ponctuellement la taille de la famille, la différence n'est plus significative.

c) L'Antigène Australia permet de différencier l'Hépatite virale A et B.

KEYS (110) ne détecte l'HB Ag dans aucun des 99 sangs du cordon de Mongoliens.

NEWMAN (153) teste 27 couples, sang maternel-sang du cordon. Tous les sérums sont négatifs ; aucune mère n'a, d'ailleurs, d'antécédents d'hépatite.

DIETZMAN (54) utilise des méthodes sensibles de dosage de l'HB Ag (ID et FC) et des HB Ab (DRI). L'HB Ag n'est positif dans aucun des 58 sérums maternels et du cordon correspondant. L'incidence des HB Ab chez les mères de Mongoliens (13,8 %) est comparable à celle des donneurs de sang (14,4 %) et inférieure à celle des mères d'enfants normaux (25,8 %). De plus, le transfert des HB Ab se fait de la mère vers l'enfant puisque seuls les enfants de mères HB Ab + sont également positifs, et que les IgM du cordon sont normales.

En conclusion , les résultats sont encore actuellement trop discordants pour situer le rôle exact de l'hépatite virale. On peut remarquer que les études épidémiologiques correspondent vraisemblablement à une hépatite A alors que l'HB Ab est spécifique de l'hépatite B. D'autres maladies virales ont également été incriminées telle la rubéole (177).

3/ Anomalies chromosomiques au cours de l'hépatite virale.

EL ALFI (62) décrit des cassures chromosomiques dans des cultures de leucocytes du sang périphérique incubées avec du sérum d'un malade à la phase aiguë de son hépatite.

MELLA et LANG (142) , au cours d'une épidémie d'hépatite infectieuse, isolent un facteur transférable supprimant l'activité mitotique au cours de la phase aiguë de la maladie.

MELLA (143) examine, pendant 9 mois, les chromosomes des leucocytes du sang périphérique chez 18 patients atteints d'une hépatite infectieuse . Pendant la phase aiguë, les mitoses disparaissent. Les cassures chromosomiques, les images d'aneuploïdie sont augmentées par rapport aux témoins et persistent 1 à 7 mois après la phase aiguë. Au 9ème mois, alors que les chromosomes semblent à nouveau normaux, une injection d'adrénaline , sans effet sur les leucocytes normaux, permet de retrouver des leucocytes anormaux qui se trouvaient dans les espaces extra-vasculaires.

MATSIANOTIS (139) compare les chromosomes des cellules médullaires de 27 hépatites virales et de 27 témoins. Il n'existe pas d'anomalies numériques, ni de suppression de l'activité mitotique. Par contre, des anomalies structurales sont décelées au cours du 1er et 3ème mois après le début de l'ictère, avec une différence hautement significative par rapport aux témoins ($p < 0,001$).

MELLA (143) suggère que le matériel génétique ovarien pourrait être affecté au cours de l'hépatite virale ; les anomalies chromosomiques intéressent en effet les groupes E, F et G, affectés au cours du mongolisme et la Trisomie 16-18. Cependant, MATSANIOTIS (139) n'observe aucune aberration chromosomique dans les séries E, F, G et Y et réfute la relation hépatite virale = Mongolisme.

V - HEPATITE NEONATALE

L'hépatite néonatale encore appelée hépatite infantile, hépatite à cellules géantes, syndrome de bile épaissie d'étiologie inconnue ou encore ictère obstructif prolongé, n'est pas une affection rare puisque HSIA (92) réunit 53 cas à BOSTON, HARRIS (86) 30 à NEW-YORK en 18 ans, BODIAN (24) 53 à LONDRES et ALAGILLE (6) 316 en 9 ans.

La plupart des auteurs ne parlent d'hépatite néonatale qu'après avoir éliminé une atrésie des voies biliaires ou une incompatibilité ABO Rhésus. La multiplicité des appellations rend compte de la complexité nosologique de cette maladie, dont le seul dénominateur commun est la survenue pendant la période néonatale.

Enfin l'existence de formes sporadiques et familiales accentue encore cette complexité.

1/ L'expression clinique est variable.

a) Forme sporadique

Elle se traduit habituellement (45) (190) par un ictère cutanéo-muqueux qui débute parfois à la naissance, mais le plus souvent après quelques jours ou quelques semaines. Les urines foncent et contiennent sels et pigments biliaires, alors que les selles se décolorent ; mais ce symptôme peut être intermittent. L'apyrexie est de règle. Ces enfants peuvent vomir ou paraître en mauvais état général. La distension abdominale et l'hépatomégalie, lisse, apparaissent avec ou peu après l'ictère. Plus tard, le foie peut devenir dur et la rate palpable. L'enfant peut présenter des troubles de la coagulation. Il existe une augmentation de la bilirubine libre et conjuguée ; les signes de rétention sont marqués, alors que les signes inflammatoires sont toujours négatifs à la période néonatale. L'insuffisance hépato-cellulaire et la cytolyse sont constantes mais modérées et transitoires.

La forme suraiguë, exceptionnelle, est rapidement mortelle du fait de l'intensité du Ed infectieux, de la deshydratation alors que l'ictère reste modéré et que des hémorragies diffuses et des troubles nerveux graves se produisent.

La forme cholostatique (30 % pour DEBRE (45)) encore appelée pseudo-cholostatique, l'est d'emblée ou secondairement. Elle se caractérise par la prolongation de l'ictère avec signes de rétention francs alors que les signes d'atteinte hépato-cellulaire disparaissent assez rapidement. Elle pose, comme nous le verrons, un difficile problème de diagnostic différentiel avec les atrésies des voies biliaires.

Enfin, comme le démontre notre observation n° 5 et comme le soulignent STOWENS (215) , PERRIMOND (166) et SCHWEITZER (187) la latence peut être complète.

ALAGILLE (6) à propos de 316 ictères néonataux non hémolytiques, trouve une hépatite virale dans 52,5 % des cas, avec 6 % de formes suraiguës, 55,5 % d'hépatites virales bénignes, 35 % d'hépatites virales cholostatiques et 3,5 % d'évolution cirrhotique.

b) Formes familiales

Elles se traduisent habituellement par un ictère de type cholostatique. ALAGILLE (5) en 1968 groupe 106 observations de la littérature dont 8 personnelles. Il insiste sur le mauvais pronostic (19 survivants) et décrit 3 types évolutifs.

- groupe 1 (25/98) à mortalité néonatale précoce dans un tableau d'ictère avec hémorragies et troubles neurologiques. Le diagnostic se fait à la vérification post-mortem.

- groupe 2 (40/98) tableau d'atrésie des voies biliaires extra hépatiques (A V B E H) conduisant le plus souvent à une exploration chirurgicale .

- groupe 3 (16/98) où la cholostase plus tardive s'accompagne d'un prurit.

- enfin, certains cas échappent à cette classification.

En outre, le sexe masculin et féminin sont également concernés (46 O, 41 ♀) et l'histologie n'est pas spécifique, associée dans 17 cas à une A V B E H et 19 fois à une atrésie des voies biliaires intra-hépatiques (A V B I H).

2/ Anatomo-pathologie

La symptomatologie clinique étant sans particularités, le diagnostic doit bien souvent recourir à la biopsie hépatique, à l'aiguille ou au cours d'une laparotomie exploratrice. L'histologie est similaire au cours des formes sporadiques et familiales.

a) Forme suraiguë mortelle : disparition autolytique de presque toutes les cellules parenchymateuses remplacées par un véritable tissu de granulation et des fibres collagènes. Les îlots qui n'ont pas été détruits sont isolés, sans connexion vasculaire et biliaire. Il existe alors de très nombreux foyers hématopoïétiques (45).

b) Forme commune

* L'examen histologique se caractérise par (24) (29) (35) (40) (45) (52) (120) (122) (166) (196).

- un respect de l'architecture générale du foie, avec persistance des relations entre espaces portes et veine centro-lobulaire.

- absence de nodules de régénération.

- réaction inflammatoire modérée, diffuse ou à prédominance périportale associant lymphocytes, plasmocytes, histiocytes, hyperplasie küpférienne.

- Les espaces portes sont le siège d'une infiltration inflammatoire le plus souvent modérée (lymphocytes, éosinophiles, polynucléaires).

On observe souvent des foyers de myélopoïèse.

Les canaux biliaires des espaces portes ne sont pas dilatés et ne sont pas obstrués par des thrombi-biliaires.

- L'obstruction biliaire intralobulaire se traduit par une dilatation des canalicules intralobulaires ainsi que par une rétention pigmentaire intra-cellulaires et intra-lobulaire, habituellement associée à une infiltration cellulaire inflammatoire.

- La souffrance cellulaire se traduit par une clarification cytoplasmique, une anisocytose et des signes d'altération nucléaire pouvant aller jusqu'à la nécrose habituellement en foyers centro-lobulaires (120) ; elle est rarement observée cependant car ces lésions sont précoces.

- La plupart des malades sont vus au stade des cellules géantes bi ou plurinucléées qui sont une caractéristique de l'hépatite néonatale.

* Les lésions histologiques dépendent du moment du prélèvement.

- La nécrose zonaire habituellement centro-lobulaire et associée à une infiltration cellulaire inflammatoire est précoce.

- La plupart des malades sont vus au stade de la rétention intralobulaire avec cellules géantes.

- A un stade plus tardif, on peut observer des néo-canalicules biliaires des espaces portes, peu nombreux, ne contenant pas de bile alors que l'activité fibroblastique s'accroît.

c) La transformation des hépatocytes en cellules géantes a été décrite par CRAIG et LANDING en 1952 (40) à propos de 20 hépatites simulant une atrésie des voies biliaires ; cependant KLEBS (112)en 1889 en avait déjà signalé l'existence au cours d' "atrophies hépatiques".

* Les cellules géantes (12) (29) (35) (40) (81) (101) (166) (181) (196) (203) sont ordinairement diffusément distribuées dans les lobules avec une tendance à devenir prédominantes dans les zones centrales ou périportales (40).

- Ces cellules mesurent de 30 à 400 microns et comptent 12 à 20, parfois 50 noyaux disséminés ou rassemblés au centre de la cellule ou à l'un de ses pôles. Leur agencement en couronne n'est pas rare. Aucune mitose n'est visible.

- L'aspect du cytoplasme rappelle celui des hépatocytes : même affinité de coloration, inclusions glycogéniques et lipidiques. SHAFFNER (191) en microscopie électronique individualise les différents organites physiologiques.

- La plupart de ces cellules contiennent de fines inclusions biliaires.

- La détermination histologique du fer est positive (52) (61) (67) (114), ou négative (40) (65) (181).

- Les cellules géantes peuvent être centrées par un canalicule biliaire.

- Il peut exister (40) des modifications dégénératives du noyau et du cytoplasme.

. Dans le noyau la chromatine perd sa basophilie, le nucléole disparaît et la membrane nucléaire se romp.

. Le cytoplasme devient éosinophile.

- Les cellules géantes multinucléées ne perturbent pas l'architecture lobulaire, mais provoquent une distorsion des cordons cellulaires par la variation de la taille des cellules.

* KASAI (101) décrit deux types de cellules géantes ; l'un de 10 à 20 noyaux, l'autre de 3 à 10 noyaux. Les cellules géantes les plus petites apparaissent représenter un moindre degré de transformation.

* L'évolution anatomo-clinique. SMETANA (203) a montré, par des biopsies itératives, que les cellules géantes diminuent par nécrose progressive. Deux évolutions anatomiques sont alors possibles.

- Les cellules adultes prennent la place des cellules géantes disparues et le foie retrouve sa structure normale, avec parfois une discrète fibrose interstitielle séquellaire.

- Accroissement de la trame réticulinique et du tissu collagène entourant les cellules géantes persistantes. Ainsi, alors que les cellules géantes diminuent ou disparaissent, se développe une fibrose extensive désorganisant la structure hépatique et conduisant à une cirrhose de type post-nécrotique.

* La signification de ces cellules géantes est discutée. Certains les considèrent comme un phénomène dégénératif (40) (101) (203), mais la plupart (24) (35) (52) (86) (120) (180) (182) (194) l'interprètent comme un processus régénératif, et plus précisément une réponse non spécifique du foie infantile (86) (97) (154) (180) (194) (196). ATERMAN (12) pense qu'elles sont spécifiques des évolutions subaiguës. Cependant des cellules similaires existent chez l'enfant plus âgé et l'adulte (25) (182) (188) (194).

Enfin PERRIMOND (166) reprend les conclusions de KASAI (101) : plus qu'une réponse du foie infantile, la transformation en cellules géantes est le résultat d'une fusion de plusieurs cellules hépatiques selon un processus encore mal connu.

3/ Pronostic des hépatites virales néonatales. Tableau IX.

a) Pronostic global et évolution cirrhotique.

STOWENS (215) évalue à 20 % le nombre de décès et à 40 % l'évolution vers la cirrhose portale diffuse.

Il confirme les conclusions pessimistes de GRAIG et LANDING (40), SHORTER (196), BODIAN (24), MARTONI (138), DIBLE (52), THALER (222), LELONG (125) LAWSON (122) : 22 à 100 % de décès.

L'évolution vers la cirrhose est moins bien appréciée car beaucoup ne sont pas suivis et n'ont pas d'histologie hépatique. GELLIS (76) peut suivre 41 enfants, 6 à 12 ans ; 71 % guérissent, 18 % décèdent et 10 % évoluent vers la cirrhose.

HSIA (93) poursuit cette étude et, sur 68 cas, note 41 guérisons et 21 évolutions défavorables groupant les décès et les séquelles hépatiques.

L'invasion de la veine centro-lobulaire serait de mauvais pronostic (219).

Selon les auteurs, 10 à 40 % des hépatites néonatales évoluent vers la cirrhose. BELLIN (19) avait décrit en 1952 la première cirrhose portale, prouvée histologiquement, chez un enfant ictérique depuis le 5ème jour ; la mère avait fait une hépatite virale deux mois avant l'accouchement .

CRAIG et GELLIS (41) recueillent 98 cirrhoses de 1924 à 1953 : 30 sont associées à une hépatite, virale dans 8 cas, 61 sont d'origine obstructive et 7 d'étiologies diverses.

b) L'hépatite néonatale sporadique doit être différenciée de l'hépatite néonatale familiale, dont la mortalité est beaucoup plus importante : 87/106 (82 %) dans l'étude de ALAGILLE (5). LAWSON (122) invoque une plus grande sensibilité à l'infection, peut être de nature génétique, ou encore une étiologie différente.

c) Le cancer hépatique primitif après hépatite néonatale est rare chez l'enfant (100) (180) (192).

L'observation de ROTH illustre bien cette éventualité. Un enfant, ictérique depuis la 5ème semaine,est opéré à 4 mois. La laparotomie élimine une A V B E H et permet la biopsie qui conclut à une hépatite sans fibrose. La déchéance hépatique progressive conduit au décès dans un tableau hémorragique et ascitique deux ans plus tard. Le foie est volumineux, nodulaire, et l'histologie révèle un hépatome associé à une cirrhose extensive détruisant l'architecture lobulaire.

4/ Etiologie

La nature étiologique de ces hépatites néonatales, sporadiques ou familiales, est encore mal connue. La symptomatologie, l'histologie ne sont pas spécifiques et ALAGILLE (6), à propos de 316 nouveau-nés présentant un ictère prolongé non hémolytique, décèle

- 169 hépatites présumées virales
- 92 malformations des voies biliaires
- 15 syndromes de "bile épaisse"
- 4 rubéoles
- 5 maladies des inclusions cytomégaliques
- 4 syphilis
- 2 hépatites septiques
- 3 toxoplasmoses
- 16 maladies métaboliques
- 6 affections diverses.

ANNEE	AUTEURS	Nbre de décès	Nbre de guérisons	DECES	CIRRHOSES	
					DECEDEES	EN VIE
1952	CRAIG et LANDING	20	4	12	2	
1953	BODIAN	53		17		2
1954	DIBLE	6		6	2	
1954	GELLIS	41	29	8	6	4
1958	HSIA	68 (dont les 41 précédents)	41		27	
1959	MARTONI	4	1	2	2	1
1959	SHORTER	8	1	4		2
1961	LELONG	11		3		
1965	DANKS	16	13	2		1
1968	THALER	114		23		23 (62 enfants suivis)
1974	LAWSON	23	11	5	7 séquelles biologiques	

Tableau IX : EVOLUTION DE L'HEPATITE NEONATALE

a) Certaines hypothèses, non confirmées par des travaux récents, sont abandonnées ou trop exceptionnelles pour être prises en considération.

* SMETANA (203) évoque un état malformatif du parenchyme hépatique lié à l'absence de canalicules biliaires inter-cellulaires.

* FIENBERG (67) émet l'hypothèse d'une hémosidérose ou d'une hémochromatose que LAURENDEAU (121) attribue à un déficit génétique récessif conduisant à un défaut d'inhibition d'un enzyme impliqué dans la mobilisation du fer.

Cependant cette "hémochromatose idiopathique néonatale", pourrait n'être qu'une anémie hémolytique pour ZUELZER (238). En outre, la surcharge ferrique et l'érythropoïèse hépatique sont un phénomène presque physiologique du foie néonatal (5).

* Théorie toxique.

Le PAS, la chlorpromazine (218) ont été rendus responsables d'hépatites à cellules géantes chez l'adulte. Mais les lésions ne sont pas tout à fait identiques à celles de l'hépatite néonatale.

SVOBODA (220) obtient expérimentalement la formation de cellules géantes par administration d'Aflatoxine B à un ouistiti.

* BAIN (14) rapporte une observation au cours d'une sphérocytose. Il s'agit vraisemblablement d'une coïncidence.

b) Théories immunologiques.

* L'incompatibilité sanguine foeto-maternelle ABO Rh est responsable de certaines hépatites néonatales (40) (86). La plupart des hépatites familiales néonatales dont la symptomatologie est évocatrice d'un tel diagnostic font état d'un test de COOMBS négatif ; ce qui n'élimine cependant pas l'incompatibilité (178).

* KRAININ (114), EHRLICH (61) ont d'autres arguments en faveur d'une incompatibilité sanguine "de type inconnu" : les enfants atteints ne sont pas les premiers nés ; il existe une anémie, une surcharge ferrique hépatique, une splénomégalie, un ictère nucléaire.

* PERRIN (167) (168), au cours de 4 hépatites néonatales chez des enfants nés de deux mères différentes, isolent des anticorps anti-tissus et anti-plaquettes dans le sérum maternel. Ces anticorps traduiraient une incompatibilité sanguine entre le père et la mère ; les plaquettes possédant des propriétés antigéniques paternelles passeraient la barrière placentaire et provoqueraient la formation d'anticorps ; ceux-ci franchiraient à nouveau le placenta pour créer des lésions hépatiques foetales. Cependant les auteurs n'expliquent pas l'atteinte élective du foie.

* DAILEY (42) pense que les anticorps maternels résultant d'une sensibilisation aux protéines du foetus, sont transférés passivement dans la circulation foetale et déterminent une hépatite foetale. Les enfants sains, dans une famille d'hépatites néonatales, posséderaient des protéines sériques du même type que celui de la mère.

c) Théories génétiques et métaboliques d'expression familiale.

* HSIA en 1958 (93), à propos de 61 ictères cholostatiques néonataux familiaux sans notion de consanguinité , suggère une transmission autosomique récessive ; l'ordre des naissances ne joue aucun rôle. CASSADY (29) et DANKS (43) concluent de même avec de plus l'argument d'une consanguinité parentale anormalement élevée.chez ce dernier.

* AAGENES (1) présente 16 hépatites néonatales issues de 7 mariages consanguins. Les parents ont une augmentation légère mais significative de la bilirubine. Il propose le terme de "cholostase intra-hépatique héréditaire récidivante apparaissant à la naissancd" et pense à une erreur métabolique innée, impliquant un défaut d'excrétion de la bilirubine, des acides biliaires et des lipides, à transmission autosomique récessive.

* Certaines observations relèvent d'une maladie métabolique à expression familiale. Il est même probable surtout dans les formes rapidement mortelles, que des investigations incomplètes ne permettent pas de les dépister.

- Ainsi les deux observations de SUSUKI (219), concernant 2 frère et soeur décédés à 4 mois 1/2 à la suite d'un ictère néonatal avec nécrose cellulaire et cellules géantes, n'ont été rapportés à la galactosémie qu'après la constatation du déficit en galactose-1-phosphate uridyl transférase chez les parents et deux soeurs vivantes porteurs hétérozygotes de la tare.

- Les ictères cholostatiques d'évolution cirrhogène, avec déficit en α_1 anti-trypsine, ont été isolés par SHARP (193) en 1969.

VALANCOGNE (228) présente 6 cas personnels et 25 observations dans la littérature (2) (75) (79) (99) (173) (193) dont la plupart sont familiales.

L'ictère cholostatique apparaît dans les premiers jours ou les premières semaines et ne se différencie pas des autres hépatites néonatales. Puis l'ictère s'atténue alors qu'il persiste une hépato-splénomégalie . L'état général est conservé. Le foie est dur, bosselé avec à l'histologie, une fibrose à point de départ portal , une diminution des canalicules biliaires et peu ou pas de cholostase. Surtout, on observe des granulations intra-cytoplasmiques prédominant autour des espaces portes, PAS positif, visibles en microscopie électronique.

La transmission de cette maladie paraît récessive autosomique.

Un facteur déclenchant, chez les sujets dépourvus d'une quantité normale d'α_1 anti-trypsine est nécessaire à l'apparition de l'ictère et de la cirrhose. Ce facteur déclenchant pourrait être l'hépatite virale puisque PORTER (173) a trouvé l'HB Ag dans le sérum de 3 des 5 enfants atteints par cette maladie et chez l'un des parents 4 fois sur 5. Aucune publication n'a confirmé cette hypothèse.

Le déficit en α_1 anti-trypsine serait susceptible d'expliquer, pour LANDING (119), la différence pronostique entre hépatite néonatale familiale et sporadique.

- L'intolérance au fructose, les glycogénoses et la Tyrosinémie ont été incriminées.

YU (236) a décrit des hépatites néonatales simulant cette dernière maladie avec augmentation de la Tyrosine sérique, ce qui serait fréquent pendant la période néonatale.

d) La nature infectieuse est le plus souvent évoquée .

* Il existe d'indiscutables hépatites néonatales au cours de la syphilis congénitale (125) (163), de la maladie herpétique (175), de la Toxoplasmose (124) (218), de la maladie des inclusions cytomégaliques (191) (229) (232), de la rubéole (216), de la listériose (215), de l'hépatite à coxsackie B, de la mononucléose infectieuse (195).

* Néanmoins, l'importance étiologique de l'hépatite virale semble bien supérieure et nous allons maintenant l'étudier.

VI - RELATIONS HEPATITE NEONATALE - HEPATITE VIRALE

1/ Avant l'HB Ag , des arguments multiples évoquaient cette relation.

a) Naissance d'enfant présentant des lésions hépatiques après une hépatite maternelle.

PIGNATARO (170) est le témoin d'une épidémie d'hépatite aiguë qui affecte 6 femmes enceintes ; 4 enfants ont un ictère néonatal dont 3 décèdent.

ANDERSON (10), BELLIN (19), GELLIS (76), LIPMAN (128), OLIN (158), OTTO (160), RUGGIERI (182),SHAPIRO (192), SHORTER (196), TOSLANO (225) signalent une hépatite présumée virale chez les mères dont les enfants ont une maladie hépatique.

KRAININ (114) décrit pour la première fois, chez la mère d'un enfant décédé à la 45ème heure d'une hépatite à cellules géantes, des lésions histologiques à la P.B.F. Cette femme de 26 ans n'a aucun antécédent d'hépatite et n'a jamais été transfusée.

COLLINS (38) publie l'observation d'une jeune schizophrène traitée par Insulinothérapie. Au 7ème mois, elle devient ictérique et décède 5 jours après l'accouchement d'une hépatite virale aiguë. L'enfant, normal jusqu'à 2 mois 1/2 décède quelques jours après l'apparition d'un ictère . Il existe une nécrose cellulaire extensive chez la mère et l'enfant.

La P.B.F. confirme l'hépatite virale chez l'un des deux enfants cités par LELONG (125), dont la mère a fait une hépatite au 3ème trimestre.

b) Après transfusion in utéro , MANDELBAUM (134) décrit une hépatite néonatale à cellules géantes. Il peut cependant s'agir d'une incompatibilité sanguine, alors que le virus B est impliqué dans la publication d'HUTCHINSON (95) puisque la mère et l'enfant font simultanément une hépatite.

c) La nature de l'agent infectieux, virus A ou virus B,n'est le plus souvent pas indiquée, et d'ailleurs impossible à préciser sur la seule clinique.

* Peu d'auteurs : (12) (19) (180) (211), ce dernier dans sa première publication de 1951, pensent que les deux types de virus peuvent déterminer une hépatite néonatale. Malheureusement, en l'absence d'un test spécifique, aucune conclusion solide ne peut être fournie.

* Pour la plupart, seul le virus B peut être en cause (18) (24) (38) (40) (76) (93) (95) (114) (120) (188) (194).
La virémie est en effet de courte durée au cours de l'hépatite A, du fait de l'apparition rapide d'anticorps spécifiques. Une contamination materno-foetale ne serait possible que si le virus traversait le placenta avant l'apparition d'un taux suffisant d'anticorps, c'est-à-dire si la virémie maternelle ne précédait l'accouchement que de quelques jours , ce qui est incompatible avec les formes familiales étudiées ci-dessous.

Par contre, le virus B peut persister dans le sang pendant des années comme l'ont prouvé les expériences d'inoculation de STOKES en 1954 (212).

d) On peut suspecter l'hépatite virale néonatale familiale lorsque la mère a fait une hépatite virale ou lorsque ses tests biologiques hépatiques sont perturbés (12) (18) (43) (61 et 144) (83) (121) (147) (169) (188).

MONCRIEFF (147) mentionne, pour la première fois, la naissance de deux enfants ictériques 5 ans et 7 ans après l'hépatite virale maternelle consécutive à une vaccination (communication de l'auteur à LAPLANE). Un enfant meurt et l'autre devient cirrhotique.

KRAININ (114) décèle une perturbation des tests de Floculation et de la P.B.F. (ballonisation cellulaire, quelques cellules binucléées, absence d'infiltrats inflammatoires), chez une femme dont 2 enfants meurent d'hépatite néonatale.

L'hépatite virale maternelle n'est pas discutable dans les publications de GRUBER (83) puisqu'elle se manifeste après une piqûre par une aiguille souillée servant à des prises de sang, de BEARD (18) et de PETERMAN (169).

Des enfants normaux peuvent naître entre deux hépatites néonatales.

Certes, un certain nombre d'enfants, apparemment sains peuvent avoir des tests biologiques perturbés (188).

e) Rôle du placenta.

Cependant, si l'on admet cette théorie virale, il faut envisager, non pas (12) une activation du virus au moment de la grossesse, mais un facteur placentaire encore mal déterminé : lésions locales placentaires, par analogie avec d'autres maladies virales (listériose, Toxoplasmose ...) ; déficit enzymatique placentaire (43).

Malheureusement, l'état placentaire est rarement précisé. EZES (64), ZONDECK (237), INGERSLEV (96) ne remarquent aucune lésion. BEODHAR (20) observe sur les 5 placentas étudiés, des plages de nécrose constantes, alors que KHUDR (111) décrit un dépôt massif de bilirubine dans les membranes et les villosités, sans aucun phénomène inflammatoire.

L'importance du facteur placentaire semble également très importante, au cours des grossesses multiples lorsque un seul enfant est atteint (11) (13) (29) (76) (125) (73) (146).
Le placenta de l'enfant qui fera une hépatite néonatale est plus gros dans la publication de LELONG (125), pâle et fibreux à la périphérie dans celle de MILLER (146).

f) Lésions histologiques de l'hépatite néonatale par rapport à l'hépatite virale classique.

EHRLICH (61), SMETANA (203) ne voient que peu de ressemblance histologique entre ces deux entités . L'immaturité hépatique, qui altérerait la réponse à l'agression virale, la résistance à l'autolyse infantile évoquée par CRAIG (40), ne sauraient masquer pour eux les principales différences histologiques : la nécrose cellulaire suivie d'une régénération, associée à des modifications dégénératives pour l'hépatite virale ; cellules géantes multinucléées pour l'hépatite néonatale.

Cependant DIBLE (52), BODIAN (24), CRAIG et LANDING (40), LAPLANE (120) estiment que les lésions histologiques sont semblables.

La comparaison est d'autant plus difficile que d'importantes contradictions, bien analysées par ATERMAN (12) existent entre les différentes publications d'hépatites néonatales, concernant la répartition de la nécrose, les aspects dégénératifs.

Enfin, si l'on admet la transmission transplacentaire, on ne peut d'après ATERMAN (12) comparer une maladie aiguë de la période post-natale et une infection in utéro impliquant des mécanismes immunologiques différents ; l'hépatite néonatale ne serait donc qu'une forme modifiée de l'hépatite virale transmise in utéro de la mère à l'enfant.

2/ Depuis l'HB Ag

a) De nombreuses publications confirment le rôle étiologique du virus B dans certaines hépatites néonatales.

GILLEPSIE (78) décrit la première hépatite néonatale HB Ag ⊕ , histologiquement prouvée , découverte à 4 mois, malgré l'absence d'ictère, chez un enfant en mauvais état général. La mère est également HB Ag ⊕ sans maladie apparente .

Une enfant suivie par WRIGHT (235) devient ictérique à 5 mois. L'HB Ag est positif et le reste à l'âge de 1 an alors que les lésions sont celles d'une hépatite chronique agressive avec importante fibrose et cellules géantes . Le sérum de l'enfant contient des particules de DANE. La mère a fait une hépatite virale, HB Ag positif, à la 36ème semaine de grossesse.

L'histologie est identique dans l'observation de MAC CARTY (132) : l'enfant devient ictérique au 8ème mois. HB Ag reste positif pendant les trois mois d'observation .

BANCROFT (16) publie une hépatite à cellule géante diagnostiquée à 5 mois 1/2. L'HB Ag ne reste positif que 10 jours mais l'évolution n'est pas signalée. Trois membres de la famille sont porteurs asymptomatiques de l'HB Ag : la mère et une de ses filles (11 ans) ont une hépatite résolutive à la P.B.F. ; une autre fille a une hépatite chronique agressive malgré l'absence d'auto-anticorps et d'hypergammaglobulinémie .
La vérification ne décèle pas d'hépatite chez un enfant ictérique décédé à la 60ème heure d'insuffisance respiratoire.La prématurité paraît seule en cause pour LYONS (131).

Un enfant de 2 mois 1/2, dont la mère a eu une transfusion 1 mois avant l'accouchement, fait une hépatite HB Ag ⊕ (74).

L'une des deux hépatites néonatales HB Ag ⊕ de KATTAMIS (104) débute 80 jours après une exsanguinotransfusion. L'autre débute au 95ème jour et aboutit à la mort ; les parents sont tous deux porteurs asymptomatiques de l'HB Ag.

CHANDRA (34) détecte 3 sérums HB Ag positifs parmi 24 hépatites néonatales. L'Alpha-foeto-protéine est également positive. Une telle association peut indiquer une immaturité de l'hépatocyte foetal, le rendant vulnérable aux agents nocifs, viraux en particulier.

SKINHOJ (201) détecte une hépatite anictérique avec augmentation des SGPT pendant 2 semaines et HB Ag positif pendant 2 mois.

SCHWEITZER (184 à 187) a consacré d'importants travaux à ce problème. Il réunit 31 enfants dont les mères ont fait une hépatite HB Ag ⊕ pendant la grossesse ; 17 deviendront également HB Ag ⊕ et parmi eux 2 feront une hépatite aiguë ictérique avec forte augmentation des transaminases et négativation ultérieure de l'HB Ag.

b) Sans envisager les modalités de transmission, étudiées par ailleurs, la surveillance régulière et l'étude histologique des enfants, dont la mère a fait une hépatite virale pendant la grossesse, ont permis d'identifier une forme particulière d'hépatite infantile méconnue jusqu'alors et qu'illustre notre observation n° 5 (Tableau X).

* Le trait fondamental et la positivation de l'HB Ag, rarement dès la naissance comme dans notre observation personnelle et une autre de SCHWEITZER (187), le plus souvent entre le premier et le troisième mois et parfois plus tardivement surtout si la surveillance post-natale systématique n'est pas régulière ; l'HB Ag n'est détecté qu'à 23 mois dans une observation de SCHWEITZER (187). L'HB Ag reste positif aussi longtemps que dure la surveillance avec un recul maximum

de 39 mois et une durée moyenne de 18 mois pour les 13 enfants suivis par SCHWEITZER (187). Le recul est de 2 ans pour TURNER (227), 1 an pour KEYS (108), 8 à 22 mois pour MERRIL (144) et 18 mois dans notre observation.

* Les enfants restent en bon état général, la croissance est régulière et il n'existe aucun signe clinique en faveur d'une maladie hépatique sauf dans une observation de SCHWEITZER qui signale une hépatomégalie.

* Les transaminases sont légèrement augmentées (à partir de 7 mois) dans notre observation, celle de TURNER (227) et de celles de MERRIL (144), SCHWEITZER (187) observe 3 types de modification des SGPT; deux fois l'augmentation est importante, supérieure à 1500 u Karmen et comporte des fluctuations; trois fois elle est modérée entre 200 et 800 unités Karmen ; enfin augmentation légère, en plateau autour de 100 unités Karmen , 7 fois.

* Nous n'avons pu, malheureusement, pratiquer une étude histologique. SCHWEITZER (187) peut effectuer une PBF chez 10 enfants et observe dans tous les cas un aspect d' " Unresolved hepatitis" (176), similaire aux lésions séquellaires d'hépatite aiguë de l'adulte. L'architecture cordonale disparaît du fait de l'aspect "pavé" (cobblestone) que provoquent l'aspect uniformément polyédrique et laballonisation des cellules hépatiques. Ces modifications cytologiques peuvent se voir au cours d'autres circonstances qui accroissent la replication des cellules hépatiques. Les foyers de nécrose sont dispersés et il existe une diminution relative des cellules de Küpfer.

L'hyperplasie lymphoïde portale est inconstante . L' "unresolved hepatitis" s'oppose à l'hépatite persistante décrite par DE GROOTE (47), réaction non spécifique hyperplasiques du système réticulo-endothélial qui inclut une hyperplasie lymphoïde portale , une nécrose en foyers variable et une exsudation hépatique.

SCHWEITZER (187) remarque que l'infiltration portale précoce et la fibrose n'existent que dans les deux observations où les SGPT sont fortement augmentées. Il propose de réserver le terme d' "Unresolved Hepatitis" aux patients dont l'augmentation des transaminases et la persistance d'HB Ag suggèrent un processus évolutif .

* Cet auteur complétant l'étude de DUNN (59) a également examiné les coupes hépatiques en microscopie électronique. Six enfants ont des particules virales intra-nucléaires de 24 nm de diamètre, distribuées au hasard. Ces particules ne forment jamais d'agrégats et il en existe moins de 10 sur une coupe de noyau. Leur aspect est similaire aux particules virales décrite chez l'adulte (4) (94) (152).
Lorsque le noyau contient des particules virales, le cytoplasme de l'hépatocyte en contient occasionnellement à raison de 5 à 10 par section.

ANNEE	AUTEUR	Nbre de cas	SANG DU CORDON HB Ag	Technique	DERNIER HB Ag négatif	PREMIER HB Ag positif	PERSISTANCE HB Ag	CLINIQUE	SGPT	HISTOLOGIE
1970	KRESH	1	Non testé		Pas d'examen-	20 jours	18 mois	?	Non testé	
1971	TURNER	1	-	ID-FC-COE	32 jours	59 jours	22 mois	RAS	125-680 u/ml	
1971	KEYS	1	-	ID-FC	Pas d'examen-	1 mois	1 an		Non testé	
1972	MERRIL	4	1/Non testé		Pas d'examen-	6 semaines	21 mois	RAS	73 u/ml	
			2/ -	EID	?	6 semaines	13 mois	RAS	Normales	
			3/ -	et	?	10 semaines	11 mois	RAS	93 u/ml	
			4/ -	CEP	?	12 semaines	5 mois	RAS	Non testé	
1972	COSSART MARSHALL	2	1/Non testé		4 semaines	6 semaines	Non précisée	RAS	Non testé	
			2/Non testé		4 semaines	8 semaines	11 mois	RAS	Non testé	
1973	SCHWEITZER	13	1/ +	CEP		2 jours	10 mois	RAS	43-106	Unresolved hepatitis
			2/Non testé		2 semaines	5 semaines	24 mois	"	117-1680	Unresolved hepatitis et fibrose portale
			3/ "	"	Pas d'examen-	2 mois	39 mois	"	50-108	Unresolved hepatitis
			4/ "	"	6 semaines	3 mois	19 mois	"	44-780	" "
			5/ -	CEP-DRI	16 semaines	3 mois	21 mois	"	145-405	" "
			6/Non testé		3 semaines	4 semaines	8 mois	"	390 maximum	Pas d'histologie
			7/ "	"	8 semaines	13 mois	12 mois	"	55-78	Unresolved hepatitis
			8/ "	"	Pas d'examen-	23 mois	16 mois	"	43-126	" "
			9/ -	CEP-DRI	8 semaines	3 mois	27 mois	"	93 maximum	Pas d'histologie
			10/Non testé		Pas d'examen-	3 mois	28 mois	"	29-810	" "
			11/"	"	Pas d'examen-	10 mois	10 mois	"	60-135	" "
			12/"	"	Pas d'examen-	11 mois	24 mois	"	120-1620	Unresolved hepatitis + inflammation portale
			13/ +	CEP	4 semaines	9 semaines	4 mois	"	24 Unités Karmen	Pas d'histologie
1974	CAS PERSONNEL	1	+	DRI	Pas d'examen-	45 jours	18 mois	RAS	94 URF 52-56u/ml	

-COE = Cross over électrophorèse
-FC = Fixation du complément
-CEP = Counter électrophorèse

Tableau X: CARACTERISTIQUES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES DES ENFANTS PORTEURS AU LONG COURS DE L'HB Ag

TURNER (227) observe les 3 types de particules virales : sphériques de 220 A de diamètre, allongées peu nombreuses et sphériques de grande taille, dites particules de DANE, en grand nombre. Il ne se forme aucun agrégat dans les premiers sérums ; à 45 semaines, alors que l'HB Ag est devenu positif, des agrégats apparaissent.

c) Dans notre observation n° 7, l'HB Ag devient faiblement positif à 9 mois. Mais les SGPT sont normales et en l'absence d'examen histologique on ne peut savoir si cet enfant a ou non une hépatite néonatale. Les mêmes conclusions s'appliquent à l'observation de KRESH (115) et à 2 de celles de MERRIL (144).

Conclusion .

Les observations d'hépatites néonatales HB Ag positif rendent certain le rôle du virus B dans certains cas. 7,2 % des enfants de moins de 6 mois, présentant une maladie hépatique sont HB Ag positif (115), alors que l'incidence dans la population témoin est de 0,19 % . Les observations cliniques d'enfants nés de mères hépatiques et les formes familiales avaient déjà fait suspecter ce rôle.

Cependant l'hépatite néonatale doit être considérée comme une entité clinique à étiologies multiples comme en témoigne la négativité de l'HB Ag chez 27 enfants présentant un ictère néonatal (39).

VII - PRONOSTIC A LONG TERME CHEZ LES ENFANTS HB Ag POSITIFS ? CONSEQUENCES EPIDEMIOLOGIQUES.

Une réponse ne pourra être apportée qu'après une surveillance à long terme. Quelques hypothèses peuvent déjà être envisagées.

1/ Transmission verticale

On ne peut savoir combien durera la persistance de la virémie chez ces enfants . Si elle devait durer toute la vie, la transmission foeto-maternelle assurerait la perpétuation de l'infection dans la lignée féminine et augmenterait le réservoir de porteurs chroniques d'autant plus que l'usage croissant de la drogue chez les jeunes femmes en âge de procréer, accroît le risque de contamination (36) (37) (149) (187).

Cette transmission "verticale" pourrait expliquer certains groupements ethniques et familiaux (227), attribués jusqu'alors ; uniquement à une prédisposition génétique (23). La publication d'OBAYASHI (157) pourrait témoigner en faveur de cette transmission "verticale". La fréquence des cirrhoses et de l'HB Ag est très importante dans 2 familles de cirrhose familiale. Les 10 frères et soeurs survivants sont tous HB Ag positifs ; 12 des 13 enfants de ces femmes sont également HB Ag positifs alors que les 4 enfants de leurs frères sont négatifs.

2/ A plus court terme, le retentissement hépatique de ce portage prolongé n'est pas connu.

a) L'évolution vers la cirrhose a été décrite par WRIGHT (235) chez un enfant HB Ag positif depuis l'âge de 3 mois. MAC CARTHY (132) possède également une observation d'hépatite néonatale ictérigène découverte à l'âge de 8 mois ; 3 mois plus tard, l'histologie est celle d'une hépatite agressive avec cirrhose.

La découverte d'un HB Ag positif chez un enfant de 4 ans, suivi par GOLDSTEIN (80) pour une cirrhose évoluée peut témoigner d'une surinfection. Mais les hépatites asymptomatiques néonatales, avec discrètes perturbations histologiques et des transaminases, n'évolueront-elles pas ainsi ?

CHANDRA (32) (33) teste 70 enfants atteints d'une cirrhose infantile particulière (INDIAN CHILDHOOD CIRRHOSIS) qui se caractérise par :

- un début insidieux de 6 à 24 mois.
- une diminution de l'appétit, une irritabilité, une hypothermie.
- l'abdomen est distendu, le foie augmenté de volume, ferme et lisse.

- l'ictère est rare initialement (7 à 25 %).
- l'histologie est particulière.

L'étiologie est inconnue mais une théorie virale repose sur l'apparition d'un ictère ou d'une maladie simulant l'hépatite au début de l'évolution de ces cirrhoses et sur la positivité de l'HB Ag 10 fois sur 70 (14 %). La fréquence de l'HB Ag dans la population saine de la Nouvelle Delhi n'est que de 0,7 %. 30 % de ces enfants ont une alpha foeto protéine qui traduirait une atteinte précoce aboutissant à la reexpression de ce gène embryonnaire . En outre, les réactions d'hypersensibilité retardée sont diminuées de façon significative.

b) Cancer primitif du foie.

SHAPIRO (192) fait état de 2 cancers primitifs chez des enfants de 6 et 9 mois dont la mère a fait une hépatite virale avant l'accouchement. Aucune publication n'a encore décrit l'évolution d'une hépatite néonatale néonatale HB Ag + vers le cancer primitif du foie. Cependant, la fréquence d'une cirrhose post-nécrotique associée fait envisager la séquence hépatite virale - hépatome. Le rôle oncogène de l'agent de l'hépatite virale n'est pas exclu .

En définitive, le recul est insuffisant pour juger de l'évolutivité des lésions hépatiques infra-cliniques des enfants porteurs au long cours de l'HB Ag. La surveillance de ces enfants permettra de situer la place exacte de l'HB Ag dans l'hépatologie infantile.

3/ Mécanisme expliquant la persistance de l'HB Ag

SCHWEITZER (186) établit que chez les mères d'enfants présentant une hépatite chronique, HB Ag positif, la fréquence des sous groupes ad et ay est semblable.

ALMEIDA (8) en 1969 suggère que la gravité de l'hépatite B dépend de l'importance de la réponse anticorps.

- une réaction antigène-anticorps forte avec excès d'anticorps produit une réaction de type anaphylactique : c'est l'hépatite fulminante .

- une réaction faible sans formation de complexes caractérise le porteur chronique asymptomatique.

- une réaction faible ne permet pas d'éliminer l'antigène et crée de façon continue des complexes : c'est l'hépatite chronique active.

- au cours de l'hépatite aiguë banale, la production d'anticorps est suffisante pour éliminer l'Antigène sans dommages pour l'organisme.

SCHWEITZER (187), DUNN (59) signalent la persistance de particules virales dans le foie des enfants porteurs de l'HB Ag.

TURNER (227) suit l'évolution des particules virales chez un enfant pendant deux ans. Lorsque l'HB Ag est très positif les particules antigéniques sont libres et il n'y a pas de complexes. A la 45ème semaine, lorsque la réaction antigénique devient moins importante des agrégats témoignant de complexes antigène anticorps apparaissent dans le sérum.

SCHWEITZER (187) souligne que seuls les deux enfants qui ont fait une hépatite aiguë ictérique et négativé leur antigène ont un taux sérique d'anticorps significatif à la guérison.

Il semble donc exister une réponse immunitaire particulièrement chez les enfants porteurs au long cours de l'antigène ; les dégâts hépatiques sont minimes mais l'élimination de l'antigène incomplète.
En outre, l'infection intra-utérine pourrait induire une immuno-tolérance de l'HB Ag (149) (51).

VIII - HEPATITE VIRALE ET ATRESIE DES VOIES BILIAIRES

1/ Importance relative de ces deux affections.

Pendant 9 ans, ALAGILLE (6) recueille 316 observations d'ictère néonatal prolongé non hémolytique : 169 ont une hépatite virale (54 %), 92 une malformation des voies biliaires (29 %) et 55 des maladies diverses. De 1950 à 1965 , 114 hépatites néonatales et 135 atrésies des voies biliaires sont admises à l'Hôpital des Enfants malades de TORONTO (222). Ces deux entités représentent 90 % des ictères obstructifs néonataux. NEZELOF (154) reprend 150 observations d'ictère obstructif prolongé et trouve 100 atrésies des voies biliaires et 50 hépatites néonatales.

A propos de 156 ictères obstructifs, GELLIS (76) relève 60 % d'atrésies des voies biliaires, 25 % d'hépatites néonatales d'étiologie indéterminée et 15 % d'hépatites néonatales par incompatibilité sanguine foeto-maternelle.

2/ Critères diagnostiques .

a) La symptomatologie clinique n'a aucune spécificité et le diagnostic d'hépatite néonatale ne peut être posé qu'après exclusion des autres étiologies d'ictères obstructifs, A V B E H en particulier.

ALAGILLE (6) a essayé de dégager, d'après 316 observations d'ictères obstructifs, des arguments cliniques en faveur de l'une ou de l'autre maladie.

- L'A V B E H se voit aussi bien chez les garçons (45 %) que chez les filles (55 %) alors que l'hépatite néonatale survient essentiellement chez le garçon (69,2 %).

- La décoloration des selles est plus précoce dans l'A V B E H, bien qu'elle puisse n'apparaître qu'après le premier mois (45 %) et même pendant les 3 premiers mois (7,5 %).
La décoloration des selles peut d'ailleurs provenir des cellules intestinales desquamées (49).

- La variabilité de l'intensité de l'ictère est probablement plus importante au cours de l'A V B E H (33,3 %) que dans l'hépatite néonatale (18,3%). La disparition totale de l'ictère est plus fréquente au cours de l'hépatite (19,6 %) que de l'A V B E H (7,5 %).

- L'hépatite néonatale n'altère l'état général que dans 20 % des cas.

- enfin, des troubles neurologiques compliquent plus souvent l'hépatite néonatale (27,8 %) que l'A V B E H.

b) A l'examen, l'hépatomégalie est commune aux deux maladies. Un foie ferme à bord mousse suggérerait l'A V B E H alors que le foie de l'hépatite, à bord antérieur tranchant, n'est pas aussi dur (49).

c) Les examens biologiques (49) (222) (6) sont de peu de secours surtout au cours des 4 premiers mois.

- Les tests de floculation n'ont aucune valeur jusqu'à 3 mois. Ils se positivent dans l'hépatite néonatale à partir du 4ème ou 5ème mois.

- Les transaminases (238) ne permettent pas de différencier les deux maladies.

- Les troubles hépato-cellulaires (6) précoces et transitoires dans l'hépatite, tardifs au cours de l'A V B E H sont en fait souvent en défaut.

- Les tests de rétention sont sans valeur, puisque l'augmentation des lypides, de la bilirubine conjuguée et des phosphatases alealines s'observent dans les deux groupes. Les phosphatases alcalines sont même plus élevées au cours des hépatites néonatales de BODIAN (24).

THALER (222) estime peu vraisemblable l'A V B E H complète lorsque la bilirubine conjuguée est inférieure à 4 mg/100 cc ; cependant des taux plus élevés ne permettent pas de l'affirmer. Après le 4ème mois, la bilirubine conjuguée et les phosphatases alcalines commencent à diminuer au cours de l'hépatite néonatale alors qu'elles persistent ou augmentent dans l'A V B E H. Trois explorations paraissent présenter à CHAPTAL (35) une bonne valeur diagnostique :

- la courbe de bilirubine : augmentation constante dans l'A V B E H.

- la recherche d'urobilinogène dans les selles.

- le tubage duodénal qui permet de recueillir de faibles quantités de bile ou de liquide riche en cholestérol dans les ictères pseudo-obstructifs.

d) L'épreuve du Rose Bengale marqué à l'iode 131 est la plus fiable (49) (190) (222).

10 à 20 % des hépatites néonatales ont cependant une excrétion compatible avec une obstruction totale. Il n'existe en outre, aucune corrélation entre l'excrétion du Rose Bengale I 131 et le taux de bilirubine conjuguée.

e) Histologie

L'A V B E H se caractérise par :

- fibrose importante périportale, à extension pénicillée, détruisant l'architecture lobulaire.

- prolifération de néocanalicules biliaires dans lescanalicules biliaires (angiomatome biliaire).

- stase biliaire prédominant, surtout initialement,dans l'espace porte avec présence de thrombi biliaires.

- altérations modérées du parenchyme hépatique .

- infiltration inflammatoire peu marquée.

La prolifération des néocanalicules biliaires dans les espaces portes semble le meilleur signe en faveur de l'A V B E H (154). KASAI (101) sur 65 coupes histologiques l'observe, bien que modérée, 63 fois. L'hypoplasie des canaux biliaires interlobulaires est également un trait caractéristique des observations de cet auteur. Néanmoins, les néocanalicules biliaires des espaces portes sont également décrits au cours des hépatites néonatales (24) (40) (196), mêmes s'ils y sont exceptionnels : 3,2 % contre 63,6 % des A V B E H par ALAGILLE (6).

La présence de Thrombi biliaires semble spécifique de l'A V B E H à ALAGILLE (6) ; mais n'est présente que dans le 1/3 des cas. EHRLICH (61), RUEBNER (181) en décrivent au cours d'hépatites néonatales.

Les cellules géantes se voient dans les deux affections, même si elles sont plus fréquentes au cours des hépatites néonatales. NEZELOF (154) les remarque dans 65 % des hépatites néonatales contre 10 à 15 % des A V B E H. CRAIG et GELLIS (41), CRAIG et LANDING (40), DELORIMER (49), KASAI (101) dans 1/3 des cas, PELLERIN (164) dans 30 % des cas. RUEBNER (181), SMETANA (203) 3 fois/21 et STOWENS (215) décrivent des A V B E H avec cellules géantes alors que HARRIS (86) et SHORTER (196) sur 40 cas n'en trouvent jamais.

L'aspect des cellules géantes n'est pas différent dans ces deux affections (12) (101).

En définitive, aucune figure histologique ne peut être considérée comme pathognomonique, et l'exiguité des fragments hépatiques obtenus par la biopsie rend encore plus difficile la différenciation entre hépatite néonatale et A V B E H .

Une étude rétrospective de NEZELOF (154) ne permet pas le diagnostic dans 10 % des cas et s'avère inexactedans 20 % des cas.

HAYS (89) attribue à la P.B.F.60 % de diagnostic exact, 16 % de diagnostic incertain, et 24 % d'erreur alors que le diagnostic per opératoire est correct dans 98 % des cas.

DELORIMER (49) , THALER (222) estiment à 20 % l'impossibilité de différencier les deux maladies après la P.B.F.

3/ Pathogénie de l'A V B E H : théorie virale

a) Au cours d'hépatites néonatales familiales, les lésions anatomiques ne sont pas toujours identiques dans une même fratrie.

SCOTT (188) le premier, décrit 3 hépatites néonatales dont une associée à une A V B E H . Puis PETERMAN (169), CASSADY (29), ALAGILLE (5) rapportent des observations semblables.

FALKMER (66), DESCHAMPS (46), SASS-KORTSAK (183), ALAGILLE (5), signalent également l'association hépatite néonatale et atrésie des voies biliaires intra-hépatiques dans une même fratrie.

b) Il est donc licite de postuler que l'A V B E H, l'A V B I H et l'hépatite néonatale sont des expressions différentes d'une même étiologie.

* STRAUSS (216) à propos de 6 hépatites consécutives à une infection intra-utérine par la rubéole, constate une fois l'absence de voies biliaires extra-hépatiques alors que l'histologie l'évoque 3 fois. L'oblitération cicatricielle des voies biliaires serait séquellaire de l'inflammation . Ces travaux n'ont pas été confirmés.

* Le rôle étiologique de l'hépatite virale est plus volontiers évoqué (5) (6) (119). ALAGILLE (6) donne plusieurs arguments.

-la relative fréquence des selles normalement colorées et la variation de l'intensité de l'ictère indiquent que les canaux biliaires sont perméables de façon intermittente au cours de l'A V B E H .

-fréquence des histologies semblables dans les 2 affections.

-certaines évolutions paradoxales de reperméabilisation secondaire au cours de l'A V B E H.

- coexistence dans certaines fratries d'hépatite néonatale et d'atrésie des voies biliaires.

L'hépatite virale conduirait ainsi à des lésions anatomiques différentes :

- hépatite aiguë rarement fatale (3,4 %)
- hépatite bénigne (29 %)
- cholostase curable médicalement (18 %)
- anomalies des voies biliaires (21 %)
- ou possibilité des deux .

Cinq enfants d'une même fratrie (188) ont des lésions hépatiques : 2 hépatites néonatales, 1 A V B E H, 2 perturbations isolées des tests hépatiques.

TOLENTINO (224) a suivi deux enfants avec atrésie partielle des voies biliaires intra et extra-hépatiques. Les deux mères sont HB Ag positif de même que l'un des enfants dès la naissance. Ce travail n'a pas été confirmé.

4/ Conduite à tenir.

Cette discussion pathogénique n'est pas sans intérêt car elle conditionne l'attitude thérapeutique.

a) THALER (222) a opéré 31 (27,2 %) de ses 114 hépatites néonatales dans un but diagnostic, au cours des quatre premiers mois. Ces enfants développent ultérieurement une maladie hépatique chronique 3 fois plus souvent que les enfants non opérés. Il effectue une revue de la littérature qui confirme l'aggravation du pronostic chez les opérés déjà établie en 1964 par GELLIS (76). 105 hépatites néonatales ont été opérées ; 41 (39 %) guérissent, 48 (46 %) meurent et 16 (15 %) évoluent vers la cirrhose. Parmi les 52 enfants non opérés, 47 (90 %) guérissent, 2 (4 %) décèdent et 3 (6 %) deviennent cirrhotiques. Or, THALER obtient moins de 3 % de guérisons lorsque l'opération a lieu pendant les 4 premiers mois, et ne situe pas avant 1 an le risque de cirrhose chez les enfants gardant des séquelles hépatiques. Il propose de n'intervenir qu'après le 4ème mois si l'obstruction totale du flux biliaire persiste et si le test au Rose Bengale, plusieurs fois répété, témoigne d'une atrésie.

Dans l'optique d'une maladie unitaire, l'intervention chirurgicale pourrait orienter l'évolution de l'hépatite néonatale vers l'atrésie des voies biliaires (119).

b) Cependant, d'autres travaux histologiques et expérimentaux (58) constatent l'aggravation de la fibrose avec le temps. DELORIMER (49) détecte une cirrhose patente chez la plupart des enfants de 3 mois.

L'effet nocif de l'intervention n'est pas admis par tous.

DELORIMER (49) pense que les hépatites néonatales qui réclament une intervention à titre diagnostic sont les plus graves et que la cirrhose n'est que la traduction de la sévérité de la maladie.

Récemment LAWSON (122) a opposé les hépatites néonatales sporadiques et familiales d'évolution beaucoup plus sévère. En excluant les formes familiales de leur étude, le pronostic de l'hépatite néonatale est identique que les enfants soient opérés ou non. Toujours dans l'optique d'une maladie unitaire,

le pronostic d'une atrésie des voies biliaires, opérée avec succès rejoindrait celui de l'hépatite néonatale. Or, l'intervention précoce se justifie si les excellents résultats des auteurs japonais (102), se confirment 50 % de bons résultats avant 3 mois, 80 % de bons résultats avant 2 mois.

IX - TRANSMISSION MERE-ENFANT.

1/ Avant l'HB Ag

Nous avons déjà vu que des enfants dont la mère fait une hépatite virale pendant la grossesse, peuvent présenter une maladie hépatique précoce. La transmission materno-foetale avait été évoquée et le rôle du virus B retenu plutôt que celui du virus A.

STOKES (211) (212) prouve, pour la première fois que le sérum maternel peut être contaminant. Un enfant né après césarienne, jamais nourri au sein, devient ictérique à 2 mois et décède à 1 an 1/2. La mère n'a aucun antécédent hépatique et son bilan biologique est normal.

Le sérum de l'enfant et de la mère sont injectés par voie parentérale à 5 volontaires. Le sérum de l'enfant produit une hépatite ictérique au 100ème jour chez un receveur et des perturbations biologiques évocatrices de l'hépatite au 75ème jour chez un autre. Le sérum maternel est responsable de deux hépatites anictériques débutant au 90ème et 91ème jour et d'une hépatite biologique asymptomatique au 80ème jour. Un échantillon de sérum maternel, obtenu 2 ans et 9 mois après la naissance produit à nouveau deux hépatites ictérigènes aux 67ème et 76ème jour et une hépatite anictérique.

BOGGS (25) après inoculation directe du sérum et des selles des mères et de leurs 5 enfants atteints d'hépatite à 40 volontaires n'obtient aucune contamination après 6 mois de surveillance clinique et biologique. SMETANA (204), avec un protocole semblable, n'obtient également pas de transmission à des volontaires.

De nombreux auteurs évoqueront, sans pouvoir le prouver, le passage transplacentaire (19) (40) (41) (179) (192) (196).

L'ancienneté des lésions hépatiques (52), l'existence de signes de régénérescence chez des enfants de 1 à 2 jours (24), la précocité de l'ictère à la 1ère et 2ème semaine (76) sont très en faveur d'une infection in utéro.

Plusieurs observations d'hépatites néonatales familiales concernent des mères dont les tests hépatiques sont perturbés ou qui ont fait une hépatite virale pendant ou avant la grossesse, l'absence d'antécédents n'éliminant cependant pas la virémie comme l'a prouvé STOKES. ATERMAN (12) considère l'hépatite néonatale à cellules géantes comme une forme modifiée de l'hépatite virale, transmise de la mère à l'enfant, sans doute par voie transplacentaire.

La virémie maternelle peut être très prolongée : 19 ans entre l'hépatite maternelle et la première hépatite néonatale dans l'observation de BEARD (18), 10 ans pour PETERMAN (169), 6 ans pour SCOTT (188), 5 ans pour MONCRIEFF (147).

Les problèmes particuliers des enfants sains au cours des grossesses gémellaires et des hépatites familiales ont été étudiés à propos de l'étiologie virale de l'hépatite néonatale.

2/ Depuis l'HB Ag , on dispose d'un "traceur" du virus B dont on peut déterminer le mode de transmission. Quatre modes de contamination sont possibles.

- transmission transplacentaire in utéro
- transmission au moment de l'accouchement
- transmission par le liquide amniotique
- transmission post-partum.

a) Passage placentaire

* La transmission placentaire est très vraisemblable dans 4 observations de SCHWEITZER (187) et une des nôtres puisque l'HB Ag est positif dans le sang du cordon puis dans le sérum de l'enfant où il le demeure.

Les mères ont toutes fait une hépatite aiguë. Une seule n'est pas HB Ag positive au moment de l'accouchement ; la négativation a eu lieu au moins 47 jours auparavant et SCHWEITZER admet que le virus a cessé sa replication chez la mère près du terme, alors qu'il l'a recommencée chez le foetus; l'HB Ag peut également être dilué ou neutralisé par les anticorps.

Le pouvoir contaminant du sang du cordon n'a jamais été recherché au cours d'études similaires à celles de STOKES.

L'enfant cité par TOLENTINO (224) HB Ag positif dès le 1er jour a également été infecté par voie transplacentaire.

* Il existe dans la littérature, 11 autres observations d'enfants non porteurs de l'HB Ag dont le sang du cordon était positif.
La surveillance ne dépasse pas quelques jours dans l'observation de NEWMAN (153). KEYS (110) parle du développement ultérieur d'une maladie hépatique mais ne mentionne pas la recherche de l'HB Ag.

SCHWEITZER (186) a pu tester 18 sangs du cordon d'enfants nés de mères porteuses saines : 9 sont HB Ag positif et 9 négatif . Après une surveillance de 3 mois, un seul enfant devient porteur ; le sang du cordon était négatif.

En 1972, SCHWEITZER (185) avait également mentionné un enfant HB Ag négatif à 3 mois, alors que la mère au moment de l'accouchement et le sang du cordon étaient HB Ag positif. Il évoquait alors une longue incubation. Il ne reparle pas de cette observation dans ses publications ultérieures.

On peut donc envisager, soit une contamination du sang du cordon par le sang maternel, soit une réaction faussement positive du dosage radio-immunologique (174).

* La négativité du sang du cordon n'exclut cependant pas le passage placentaire lorsque le sérum infantile devient HB Ag positif dans des délais se situant à la limite inférieure de la durée d'incubation : 50 à 150 jours (230).

Un enfant de KEYS (108) devient positif à 1 mois ; 1 enfant de TURNER (227) et 2 de MERRIL (144) le deviennent à la 6ème semaine. Deux des 3 enfants de SCHWEITZER (187) dont le sang du cordon était négatif, deviennent HB Ag positif avant le 34ème et le 46ème jour ; le troisième se révèle positif au 96ème jour, mais n'avait pas été testé depuis le 10ème jour.

Il est possible que la sensibilité du dosage, même radio-immunologique dans ce dernier cas, soit insuffisante et que le foie foetal, immature ne soit pas capable de produire des quantités suffisantes d'HB Ag pour être décelables.

* CHANDRA (34) teste 24 enfants atteints d'une hépatite néonatale. Trois deviennent positifs à 4 semaines 1/2, 6 et 12 semaines ; deux des mères sont HB Ag positif. L'apparition précoce de l'HB Ag est compatible dans 2 cas avec la transmission transplacentaire ; malheureusement le sang du cordon n'a pas été examiné.

Un nourrisson de 2 mois 1/2 fait une hépatite HB Ag positif que GARTY (74) attribue à la transmission transplacentaire du virus B, acquis par la mère un mois avant l'accouchement, après deux transfusions.

* SMITHWICK (206) teste 2.225 sangs de cordon ; tous sont négatifs en dépit d'une fréquence de 2,5 % d'HB Ag positif chez 271 femmes enceintes prises au hasard. Il conclut à l'absence de transmission placentaire puisque l'incidence de l'HB Ag n'est pas similaire dans le sang du cordon et dans la population générale.

Toutes les publications de dépistage systématique ne trouvent que rarement l'HB Ag dans le sang du cordon.

- KRESH (115) : 72 sangs du cordon, aucun positif.

- MORONI (148) : ID | 642 sangs du cordon : aucun positif.
456 sérums maternels correspondants : 11 positifs.

- FUJITA (71) : 163 paires immunoadhérence | aucun cordon positif.
3 mères positives.

- WOODFIELD (234) : 73 paires | aucun cordon positif.
4 mères positives.

- ALEXIOU (7) : 295 paires ID - EID. | aucun cordon positif.
10 mères positives.

- AZIZ (13) : 203 paires ID - CEP. | aucun cordon positif.
17 mères positives.

- KEYS (108) : 414 paires ID - FC. | aucun cordon positif.
4 mères positives.

- DESMYTER (51) : 672 paires CEP RIA (19 cordons) | aucun cordon positif.
15 mères positives.

Cependant, comme précédemment , le manque de sensibilité du dosage et l'immaturité hépatique doivent tempérer ces conclusions.

* La présence d'anticorps anti HB Ag (HB Ab) ou l'augmentation des immunoglobulines dans le sang du cordon ou de l'enfant peu après la naissance seraient en faveur d'une infection in utéro.

- Par analogie aux conclusions de SEVER (189) sur la rubéole, l'augmentation des IgM témoignerait d'une réponse immunologique foetale à une infection intra-utérine.

De fait les IgM totales de l'enfant publiées par MARSHALL (136) , HB Ag positif au 56ème jour, sont élevées. Les taux des IgM du cordon et du sérum 2 mois plus tard sont augmentés, malgré l'absence d'antigène dans le sang du cordon, chez un enfant devenu HB Ag positif à 1 mois (108) ; 15 enfants sains nés de mères porteuses de l'HB Ag, ont des immunoglobulines cordonales, IgM et IgG, normales ; l'HB Ag est également négatif dans le cordon.

Cependant, chez l'enfant plus âgé, les IgM ne sont pas augmentées au cours de l'hépatite virale B (77).

- Aucun des sérums de notre étude ne contient d'HB Ab, recherché il est vrai avec des méthodes peu sensibles (ID, EID).

Les 17 sangs de cordon d'AZIZ (13) en ID et EID, les 10 d'ALEXIOU (7) en ID et EID, les 52 de SKINHOT (201) en ID, 14 des 15 de DESMYTER (51) en CEP et celui de LYONS (131) ne contiennent pas d'HB Ab alors que les mères sont HB Ag positif ; deux enfants seulement deviendront HB Ag positif.

La présence d'HB Ab uniquement dans le sang du cordon d'enfants dont la mère a des anticorps similaires (234) (71), l'absence de différence significative entre le titre d'HB Ab dans le cordon et le sang maternel (234), et l'absence de réduction du titre d'HB Ab après traitement du sang du cordon par un anti IgM spécifique (144), rendent probable le transfert passif des anticorps maternels à l'enfant et semblent réfuter l'infection in utéro.

Cependant, les HB Ab produits par l'enfant pourraient traverser rapidement le placenta pour se fixer sur la face maternelle de celui-ci ou l'HB Ag est abondant ; et ne seraient ainsi pas décelables dans le cordon (51).

b) Transmission au moment de l'accouchement.

La contamination peut se faire :

- par voie orale : ingestion de sang, d'urines, de fécès, de sécrétions vaginales, qui peuvent tous contenir l'HB Ag (230).

- par voie parentérale consécutive à une blessure du scalp de l'enfant.

Ce mode de transmission implique obligatoirement la positivité de l'HB Ag chez la mère et explique la plus grande fréquence d'infections néonatales lorsque l'hépatite maternelle est proche du terme.

Il rend vraisemblablement compte, malgré les réserves émises précédemment, de la plupart des contaminations lorsque le sang du cordon est négatif : ALEXIOU (7), COSSART (39), une observation de CHANDRA (34) HB Ag positif à la 12ème semaine, KEYS (108), MERRIL (144), une observation de SCHWETZER (186) et 3 d'une autre publication (187), TURNER (227), SKINHOJ (201).

On ne peut tirer de conclusions de l'observation de LONDON (129) car la surveillance n'a duré que 8 jours et de LYONS (131), décédé de prématurité à la 60ème heure sans lésions histologiques ; dans les deux cas la mère était HB Ag ⊕ à la naissance et le cordon négatif.

Le sang du cordon n'a pas été testé dans les 2 observations de KATTAMIS (104) mais l'hépatite néonatale se révèle dans des délais compatibles (85 et 90 jours, avec ce mode de transmission).

c) La transmission par le liquide amniotique.

MATSUDA (140) y détecte 3 fois l'HB Ag alors que le sérum est également positif et le sang du cordon négatif.

d) La transmission post-natale explique la positivation de l'enfant au 9ème mois dans l'une de nos observations (N° 7). La responsabilité de la mère semble devoir être écartée puisque son sérum ne contient plus à ce moment l'HB Ag, même en DRI. Le père, qui a fait une hépatite aiguë HB Ag positif un mois après sa femme, et dont la négativation de l'Antigène n'a pas été suivie, a pu contaminer l'enfant.

Habituellement, cette contamination s'effectue par voie féco-orale.

Après plusieurs recherches infructueuses (7) (39) (129) (144) (201), l'HB Ag a été, pour la première fois détecté dans le lait maternel par LINNEMANN (127) en DRI avec neutralisation . Une seule recherche négative a été effectuée dans notre étude en DRI ; mais la mère était également HB Ag négatif avec cette méthode.

Lorsque les enfants sont nourris au sein, la transmission pourrait se faire (30) par l'ingestion du sang des excoriations du mamelon.

Il est bien difficile de savoir si la contamination a lieu au cours ou après l'accouchement. Cette dernière éventualité est néanmoins vraisemblable lorsque l'hépatite débute à 5 mois 1/2 (91) (16) ou entre 22 et 36 semaines (13) chez l'enfant.

3/ Deux remarques s'imposent à la lecture des Tableaux XI à XV qui regroupent les observations publiées.

a) L'incidence de la contamination néonatale est beaucoup plus importante lorsque la mère fait une hépatite aiguë (48 %) que lorsqu'elle est porteuse asymptomatique (20 %).

SKINHOJ (201)(202) suggère que les porteurs peuvent être non infectants.

L'importance de la virémie au cours des hépatites aiguës pourrait contribuer à l'infection foetale.

Le rôle des sous-types de l'HB Ag a été étudié par SCHWEITZER (186). A LOS ANGELES, le sous-type ay détermine la plupart des hépatites aiguës, elles-mêmes responsables de 40 % d'infections néonatales. Par contre, les porteurs ont tous le sous-type ad et les mères ne contaminent leur enfant que dans 5 % des cas. L'infection chronique de l'enfant n'est cependant pas liée au sous-type ay car elle est équivalente, chez les mères atteintes d'une hépatite aiguë, pour les sous-groupes ad et ay.

b) La contamination de l'enfant est très différente selon que la mère a fait une hépatite au début ou à la fin de la grossesse. (Tableaux XIII à XV). Faible aux 1er et 2ème trimestre (2/10 et 1/8) elle est importante au 3ème trimestre (27/35 soit 77 %). 16 des 17 hépatites HB Ag positif de notre série ont eu lieu au cours du 1er et 2ème trimestres. Ceci explique la rareté de l'infection chez l'enfant ; une seule mère était HB Ag positif à l'accouchement et son enfant est porteur de l'antigène. Les 2 seuls enfants HB Ag + dont la mère a fait une hépatite virale au cours du 1er trimestre proviennent de notre série. SCHWEITZER (187) est le seul a avoir décrit une contamination de l'enfant alors que la mère est HB Ag négatif au moment de l'accouchement. Lorsque l'hépatite survient en début de grossesse , le foetus pourrait bénéficier de la protection des anticorps maternels qui traversent le placenta plus rapidement que l'HB Ag et préviennent la contamination ou évitent la persistance de l'HB Ag. A ce propos, l'évolution à long terme de l'hépatite maternelle est mal précisée dans des publications d'enfants porteurs de l'HB Ag. On peut en effet postuler que la faible réponse anticorps, au cours d'une hépatite virale qui évoluera vers l'hépatite chronique persistante, a favorisé la contamination foetale dans notre observation n° 5.

Enfin, nous avons déjà évoqué l'hypothèse de MOSLEY (149) et DESMYTER (51) : l'enfant, né d'une mère porteuse asymptomatique, deviendrait immunotolérant vis-à-vis de l'agent de l'hépatite virale. La démonstration d'une réinfection par le virus B confirmerait cette théorie.

4/ En conclusion, l'importance relative des différents modes de contamination est difficile à établir. La transmission transplacentaire est rare, mais indiscutable ; les modalités de la virémie ne sont d'ailleurs pas seules en cause et d'autres facteurs, placentaires en particulier, peuvent avoir une influence.

Un certain nombre de précautions devront être respectées pour éviter la contamination de l'enfant.

- le nourrisson ne sera pas nourri au sein.

- il est difficile de séparer l'enfant de sa mère, HB Ag positif, au moment de l'accouchement. Cependant il faut expliquer à la mère les règles d'hygiène strictes qu'elle devra observer, pour éviter la contamination manuportée.

- faut-il administrer des gammaglobulines à la naissance, aux enfants dont la mère garde une antigénémie (115 bis) (230) ? Les gamma-globulines standard semblent peu efficaces. Les gamma globulines spécifiques n'ont pas été utilisées dans ces conditions à notre connaissance. Elles sont efficaces mais elles pourraient , parfois, favoriser l'évolution chronique de l'hépatite.

AUTEURS	ANNEE	Nbre de cas	MERE HB Ag	CORDON HB Ag	ENFANT	TECHNIQUE
GILLEPSIE	1970	1	+		+ 4 mois	ID
KRESH	1970	3	+		+	
SMITHWICK	1970	4	3 +	-		ID
BANCROFT	1970	1	+		+ 5 mois 1/2	ID et FC
CHERUBIN	1971	2	+	-		ID
KEYS (108)	1971	3	+	-	1+1 mois à 1 an	ID et FC
GARTY	1971	1	Non testé transf. 1 mois avant accouchem.		+ 2 mois 1/2	
MORONI	1971	4	+	-		ID
TOLENTINO	1971	2	+		1+ à 40 jours	ID
CHANDRA	1972	6	6 (soit HB Ag +) (soit HB Ab +)		6 (soit HB Ag +) (soit HB Ab +)	ID
COSSART	1972	3	+	-	-	ID et FC
FUJITA	1972	3	+	-		immuno adhérence hémagglutination
MATSUDA	1972	3	+	-		DRI
SKINHOJ	1972	52	+	-	- (28 examinés)	ID
SMITHWICK	1972	5	+	-		
WOODFIELD	1972	4	+	-		
ALEXIOU	1973	10	+	-	1+ à 45 jours	ID - EID
AZIZ	1973	17	+	-	1+ à 22 sem.	ID - CEP
CHANDRA	1973	1	+		+ de 4 1/2 à 12 semaines	CEP
DESMYTER	1973	15	+	-		CEP - FC - DRI
KATTAMIS	1973	1	+		+ 95° jour	ID - CEP
MAC CARTHY	1973	1	+		+ 8 mois	
SCHWEITZER (186)	1973	21	+	9 + (18 testés)	1 + (cordon -)	ID - DRI - CEP
TOTAL			161 +	141 testés 9 +(6,3%)	99 testés 20 +(20%)	

Tableau XI : TRANSMISSION DE L'HB Ag LORSQUE LA MERE EST PORTEUSE ASYMPTOMATIQUE.

AUTEURS	ANNEE	Nbre de cas	MERE HB Ag	CORDON HB Ag +	ENFANT HB Ag	TECHNIQUE
LONDON	1969	1	+	-	-	
KRESH	1970	1	+		+	
WRIGHT	1970	1	+	-	+ 5° mois	
LYONS	1971	1	+	-	- (décédé à 3 jours)	FC - DRI
NEWMAN	1971	2	+	1 +		ID - FC
TURNER	1971	2	+	-	+ (1 au 59° j. 1 au 83° j.)	ID - CED - FC
COSSART (MARSHALL)	1972	5	+	-	2 + (1 à 6° sem. 1 à 8° sem.)	ID - FC
HOLRBACH	1972	3	+	2 - (1 avort.)	- 2° et 3° mois	CEP
KEYS	1972	2	+	1 + 1 -		FC
MERRIL	1972	5	+	4 -	4 + à partir de la 6° à la 12° sem.	EID - CED
SKINHOJ	1972	1	+		+ 4° mois	ID
SMITHWICK	1972	5	+	-		
CHANDRA	1973	1	+		+ entre 4 1/2 et 12 semaines	CEP
SCHWEITZER	1973	31	+	4 + (7 testés)	13 +	CEP - DRI
TOTAL :		61		31 testés 6 +(19,3%)	52 testés 25 +(48%)	
SERIE PERSONNELLE :		22	22	1	2 1 dès la naissance 1 au 9ème mois.	

Tableau XII : TRANSMISSION DE L'HB Ag LORSQUE LA MERE PRESENTE UNE HEPATITE AIGUE HB Ag PROCHE OU PENDANT LA GROSSESSE.

AUTEURS	ANNEE	MERES HB Ag +	HB Ag de la mère à l'accouchement	CORDON HB Ag	ENFANT HB Ag	TECHNIQUE
LONDON	1969	1	+	-	- 8° jour	
COSSART	1972	1	-	-	-	ID - FC
HOLZBACH	1972	1	+	avortement provoqué		CEP
SCHWEITZER	1973	6	-		-	CEP - DRI
SERIE PERSONNELLE	1974	8	1 + 3 - 4 non testées	1 + (3 testés)	2 + (2 suivis) 1 dès la naissance → 18 m. 1 à 9 mois	ID - EID - DRI Hépanosticon
TOTAL		17	3 +	1 + 5 testés	2 + (10 testés)	

Tableau XIII : TRANSMISSION LORSQUE L'HEPATITE MATERNELLE HB Ag DEBUTE PEU AVANT LA GROSSESSE OU AU COURS DU 1er TRIMESTRE.

AUTEURS	ANNEE	MERES HB Ag +	HB Ag de la mère à l'accouchement	CORDON HB Ag	ENFANT HB Ag	TECHNIQUE
LYONS	1971	1	+	-	- 2 mois	FC - DRI
HOLZBACH	1972	1	-	-	- 3 mois	CEP
MERRIL	1972	1	-	-	-	EID - CEP
KEYS	1972	1	+	+		
SCHWEITZER	1973	4	-		+	CEP - DRI
SERIE PERSONNELLE	1974	7	6 - 1 + (?)	- (4 testés)	- (1 testé)	ID - EID DRI Hepanosticon
TOTAL		15	3 +	1 + (8 testés)	1 + (8 testés)	

Tableau XIV : TRANSMISSION LORSQUE L'HEPATITE MATERNELLE HB Ag + DEBUTE AU 2ème TRIMESTRE.

AUTEURS	ANNEE	MERES HB Ag +	HB Ag + chez la mère à l'accouchement	CORDON HB Ag	ENFANTS HB Ag	TECHNIQUE
WRIGHT	1970	1	+		+ 5 mois	
TURNER	1971	2	+	-	2 + (1 au 83° j.) (1 au 59° j.)	ID - CEP - FC
COSSART (MARSHALL)	1972	4	2 + 2 -	-	2 + (1 à la 6° s) (1 à la 8° s)	ID - FC
HOLZBACH	1972	1	+	-	- 2 mois	CEP
MERRIL	1972	4	+	- (3 testés)	4 + (6 à 12° semaine)	EID - CEP
SKINHOT	1972	1	+		+ 3° mois	ID
CHANDRA	1973	1	+		+ entre 4 semaines 1/2 et 12 semaines	CEP
SCHWEITZER	1973	21	+	4 + (7 testés)	16 +	CEP - DRI
TOTAL :		35		17 testés 4 +(23,5%)	35 testés 27 +(77,1%)	

Tableau XV : TRANSMISSION LORSQUE L'HEPATITE MATERNELLE HB Ag + DEBUTE AU 3ème TRIMESTRE OU DANS LA PERIODE PERINATALE.

CONCLUSIONS

A propos de 22 observations d'hépatites virales au cours de la grossesse (16 sont HB Ag positif), nous avons étudié les différents aspects de l'association hépatite virale-grossesse : influence sur le foetus et la grossesse, transmission mère-enfant et son rôle au cours des maladies hépatiques néonatales.

Après avoir exposé les moyens d'étude nous donnons les résultats de cette étude puis nous les comparons à ceux de la littérature avant et après la découverte de l'HB Ag.

La plupart des hépatites virales de cette étude débutent aux 1er et 2ème trimestres (14 cas) ce qui explique l'incidence élevée des avortements (3/22) et faible des prématurés (2/22).

Nous n'avons pas observé de malformations foetales ni de mort périnatale contrairement à d'autres auteurs qui envisagent la responsabilité de l'hépatite virale, notamment au cours du Mongolisme et de l'Atrésie des voies biliaires qui pourrait n'être qu'une forme évolutive particulière de l'hépatite chez l'enfant.

La transmission à l'enfant peut se faire par voie transplacentaire (une observation personnelle) au moment de l'accouchement, par contamination manuportée ou au cours de l'allaitement pendant la période post-natale (1 cas personnel). L'enfant peut présenter une hépatite aiguë et guérir, mais l'HB Ag persiste chez certains, sans aucune symptomatologie, ni perturbations biologiques autres qu'une légère augmentation des SGPT avec de discrète lésions hépatiques à la PBF. Ce portage au long cours qui persiste dans tous les cas, peut contribuer à perpétuer l'infection et doit faire envisager son rôle dans les maladies hépatiques ultérieures.

Le Président de la Thèse :

Pr R. BRETTE

Vu, le Directeur de l'U.E.R. Sud-Ouest

Pr J.M. ROBERT

Vu, et Permis d'imprimer

LYON, le 6 septembre 1974

Le Président de l'Université Claude Bernard,
Pour le Président, le Premier Vice Président,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales.

R. TOURAINE

BIBLIOGRAPHIE

1 - AAGENAES O., VAN DER HAGEN C.B. and REFSUN S.
Hereditary intrahepatic cholestasis from birth.
Arch. Dis. Child. 1968, 43 : 646-657.

2 - AAGENAES O., MATLARY A., ELGIO K., MUNTHE E. and FAGERHOL M.
Neonatal Cholestasis in Alpha-1-Antitrypsine Deficient Children.
Acta. Paediat. Scand. 1972, 61: 632.

3 - ADAMS R.H. and COMBES B.
Viral Hepatitis during Pregnancy.
J.A.M.A. 1965, 192 : 195-198.

4 - AHMED M.N., HUANG S., SPENCE L.
Australia Antigen and Hepatitis : an Electron Microscopic Study.
Arch. Path. 1971, 92 : 66-72.

5 - ALAGILLE D., BORDE J., HABIB I., JOANNIDES Z., THOMASSIN N. and KREMP L.
Rev. Int. Hep. 1968, 18 : 701-703.

6 - ALAGILLE D.
Clinical Aspects of Neonatal Hepatitis.
A.M. J. Dis. Child. 1972, 123 : 287-291.

7 - ALEXIOU D., PAPAEVANGELOU G., PAPADATIS G., GEORGEOPOULOS F. et COUREA-CREMASTINOS T.
Australiémie chronique asymptomatique et grossesse.
Pédiatrie 1973 , XXVIII : 733-737.

8 - ALMEIDA J.D. and WATERSON A.P.
Immune Complexes in Hepatitis.
Lancet 1969, 2 : 983.

9 - ALPERT L.I., STRAUSS L. and HIRSCHORN K.
Neonatal Hepatitis and Biliary Atresia Associated with Trisomy 17-18 Syndrome.
New-Eng. J. Med. 1969, 280 : 16-20.

10 - ANDERSON
Discussion après l'article de STOKES, 1951.

11 - ARDEN F.
Hepatitis in Infancy.
Med. J. Aust. 1957, 2 : 683-684.

12 - ATERMAN K.
Neonatal Hepatitis and its Relations to Viral Hepatitis of Mother.
Amer. J. Dis. Child. 1963, 105 : 395-416.

13 - AZIZ M.A., KHAN G., KHARUM T., SIDDIQUI A.R.
Transplacental and Postnatal Transmission of the H A A
The Journal of Inections Dis. 1973, 127 : 110-112.

14 - BAIN G.O., WANG G.O. and MISANIK L.E.
Giant - Cell Hepatitis Associated with Hereditary Spherocytosis.
J. Pediat. 1957, 51 : 549-553.

15 - BAIRD P.A., MILLER J.R.
Some Epidemiological Aspects of Down's Syndrome in British Columbia.
Brit. J. Prev. Soc. Med. 1968, 22 : 81-85.

16 - BANCROFT W.H., WARKEL R.L., TALBERT A.A.
Family with HAA.
J.A.M.A. 1971, 217 : 1817-1820.

17 - BAUCH V.K.
Hepatitis und Gravidität
Med. Klin. 1966, 61 : 1569.

18 - BEARD A.G.
Hepatitis in Three Sibling : Possibility of intrautérine transmission.
J. Pediat. 1956, 49 : 454-460.

19 - BELLIN L.B. and BAILITIW
Cirrhosis of the Liver Associated with Infections Hepatitis in Pregnancy.
J. Pediat. 1952, 40 : 60-63.

20 - BEODHARK K.P., SHENOY C.K., TRIVEDI D.R., JOGLEKAR S.S., PURANDARE V.N. and BHALERAE R.A.
Viral Hepatitis during Pregnancy (Autopsy Study of 45 cases to Evaluate the cause of the death).
J. Post. Grad. Med. 1971, 17 : 37-42.

21 - BERGSTEIN N.
Liver and Pregnancy
1973 Excerpta Medica (Amsterdam) p. 57-62.

22 - BLATTNER R. J. and HEYS F.M.
Rôle of viruses in Etiology of Congenital Malformations.
Progress in Med. Virol. 1961, 3 : 311-362.

23 - BLUMBERG B.S., FRIEDLANDLER J.S., WOODSIDE M. and al.
Hépatitis and Australia Antigen : Autosomal Recessive Inhéritance of Susceptibility to Infection in Humans .
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 1969, 62 : 1108-1115.

24 - BODIAN M. et NEWS G.H.
Hépatite néonatale.
Arch. Franc. Pediat. 1953, 10 : 169-173.

25 - BOGGS D., BIGGLER A.J., GARRIS C. and KIDD J.D.
Neonatal Hepatitis : Studies in Human Volonteers to Evaluate the Presence of Transmissible Disease Producing Factor .
J. Dis. Child. 1957, 93 : 83.

26 - BORHANMANES H.F., HAGHIGHI P., HEKMAT K., REZAIZADEH X. and GHAVAMI A.G.
Viral Hepatitis during Pregnancy severity and Effects on gestation.
Gastroenterology 1973, 64 : 304 - 312.

27 - BUTLER L.J., SNOGRASS G.J.A., FRANCE N.E., SMELDING L. and RUSSEL A.E.
16-18 Trisomy Syndrome : Annalysis of 13 cases.
Arch. Dis. Chil. 1965, 40 : 600-611.

28 - CAHILL K.M.
Hepatitis in Pregnancy.
Surg. Gynec. Obst. 1962, 114 : 545-552.

29 - CASSADY G., MORRISSON A.B. and COHEN M.M.
Familial Giant-Cell Hepatitis in Infancy Clinical, Pathologic and genetic Studies on a Large Family.
A.M. J. Dis. Child. 1964, 107 : 456-469.

30 - CAZAL P.
Epidémiologie de la virose "Australia", et Prophylaxie.
Bordeaux Med. 1973, 7 : 981-983.

31 - CECCARELLI G. and TORBIDONI L.
Viral hepatitis and Down's Syndrome.
Lancet 1967, 1 : 438

32 - CHANDRA R.K.
Immunological Pictures in Indian Childhood Cirrhosis.
Lancet 1970, 1 : 537-540.

33 - CHANDRA R.K., CHAWLA V., VERMA I.C., GHAI O.P. and MALIK G.R.
HAA and Depressed Cellular Immunity in Indian Childhood Cirrhosis.
AM. J. Dis. Child. 1972, 123 : 408-409.

34 - CHANDRA R.K.
Hepatitis Antigen and Alpha-Foeto Protéines in Neonatal Hepatitis.
Arch. Dis. Child. 1973, 48 : 157-158.

35 - CHAPTAL J., JEAN R. et DOSSA D.
Les ictères par Hépatite Infectieuse du Nouveau-né et du Nourrisson.
Rev. Int. Hepat. 1960, 10 : 111-184.

36 - CHERUBIN C.E., HARGRAVE R.L. and PRINCE A.M.
The serum Hepatitis Related Antigen (SH) in Illicit Drug Users
AM. J. Epidemiol. 1970, 91 : 5-10.

37 - CHERUBIN C.E.
Risk of Post Transfusion Hepatitis in Recipients of Bloods Containing SH - Antigen at Harlem Hopital.
Lancet, 1971 : 627-630.

38 - COLLINS D.L.
Neonatal Hepatitis Including a Case Associated with Maternal Hepatitis during Pregnancy.
Canada Med. ass. J. 1956, 10 : 828.

39 - COSSART V.E., HARGRAVES F.D. and MARCH S.P.
Australia Antigen and the Human Fetus.
AM. J. Dis. Child. 1972, 123 : 376-378.

40 - CRAIG J.M. and LANDING B.H.
Form of Hepatitis in Neonatal Period Simulating Biliary Atresia.
Arch. Path. 1952, 54 : 321-333.

41 - CRAIG J.M., GELLIS S.S. and HSIA D.Y.
Cirrhosis of the Liver in Infants and Children.
AM. J. Dis. Child. 1955, 90 : 299-322.

42 - DAILEY M.J. and WILLIAMSTON
Foetal and Neonatal Hepatitis
JA. M.A. 1970, 211 : 2157.

43 - DANKS D. and BODIAN M.
A genetic Study of Neonatal Obstructive Jaundice.
Arch. Dis. Child. 1963, 38 : 378.

44 - D'CRUZ I.A., BALANI S.G. and IYER L.S.
Infections Hepatitis and Pregnancy.
Obst. Gynec. 1968, 31 : 449-455.

45 - DEBRE R., CELERS J.H.
Clinique virologique.
Editions Médicales Flammarion, p. 1233-1237.

46 - DECHAMPS L., DESMET V., LAURVERYNS et DENYS P.
Contribution à l'étude de l'Hépatite Congénitale du Nourrisson.
Description d'une forme aberrante.
Acta. Paediat. Belg. 1965, 19 : 289.

47 - DE GROOTE J., DESMET V.J., GEDIGK P. and all.
A Classification of Chronic Hepatitis
Lancet 1968, 2 : 626-628.

48 - DE LEE J.B. and GREENHILL J.P.
Text book of Obstetrics Ed. 8 Philadelphie 1943, WB SAUNDERS Company, p. 508.

49 - DE LORIMER A.A.
Surgical Management of Neonatal Jaundice.
New . Engl. J. Med . 1973, 288 : 1284-1286.

50 - DENNING H. and BAUCKMANN
Virus Hepatitis und Schwangerschaft.
Munch. Med. Wschr. 1961, 103 : 1817-1821.

51 - DESMYTER J., LIU W.T. and VAN DER BERGHE H.
Viral Hepatitis type B : Studies of Congenital Transmission intrautérines injections.
Ciba Foundation Symposium 10 (New Series) Excerpta Medica north Holland Edit. p. 101-116.

52 - DIBLE J.H., HUNT W.E., PUGH V.W. and STEINGOLD L.
Fetal and Neonatal Hepatitis and its Sequelae.
J. Pathol. Bact. 1954, 67 : 195-206.

53 - DIETEL H.
Hepatitis Epidemica und Schwangerschaft
Geburtsh U. Frauenheilk 1952, 12 : 525.

54 - DIETZMAN D.E., MADDEN D.L., SEVER J.L., LANDER J.J. and PURCELL R.H.
Lack of relationship Between Down's Syndrome and Maternal Expoure to Australia Antigen.
AM. J. Dis. Child. 1972, 124 : 195-197.

55 - DILL L.V.
Objt. Gynec. 1960, 5 : 139.

56 - DORFLER R.
Zur Frage der Kindlicher Missbildangen Infolge Erkrankung der Mutler and Hepatitis Epidemica. Während der Schwangerschaft.
Munch. Med. Wschr. 1957, 99 : 1664-1667.

57 - DOXIADIS S., PANTELAKIS S., VALAEST
Down's Syndrome and Infections Hepatitis.
Lancet 1970, 1 : 897.

58 - DRAZ S., BARAJAS L. and FONKASLING E.W.
Reversibility od Biliary Cirrhosis Due to bile Duct Obstruction.
J. Pediat. Surg. 1971, 6 : 256-263.

59 - DUNN A.E.G., PETERS R.L., SCHWEITZER I.L. and SPEARS R.L.
Virus Like Particles in Livers of Infants with Vertically Transmited hepatitis.
Arch. Path. 1972, 94 : 258-264.

60 - EDWARDS J.H., HARDNDEN D.G., CAMERON A.H., CROSSE V.M. and WOLFF O.H.
New Trisomic Syndrome.
Lancet, 1960, 1 : 787-790.

61 - EHRLICH J. and RATNER I.
Congenital Cirrhosis of The Liver With Kernicterus Report of two cases in Siblings with a Discussion of a Relationship to so - Called Neonatal Hepatitis and to Iso-Immunisation Disease.
AM. J. Path . 1955, 31 : 1013-1047.

62 - EL ALFI O.S., SMITH P. and BIESELE J.J.
Chromosomal Breaks in Human leucocyte Cultures Incubed by an Agent in The Plasma of Infections Hepatitis Patients.
Hereditas 1965, 52 : 285-294.

63 - ELLEGAST H., GUMPESBERGER G., RISSEL E. and WEWALKA F.
Virus Hepatitis und Gravidität Häuligkeit und Schweres der Hepatitis.
Wien. Klin. Wschr. 1954, 66 : 42-48.

64 - EZES H. et BOURDON R.
Les hépatites ictérigènes graves d'allure virale au cours de la gestation.
Gynec. Obst. 1956, 55 : 288-311.

65 - FAJERS C.M., FALKMER S., FRISELL E. and PEHRSON M.
Primary Carcinoma of the Liver and Giant. Cell hepatitis in Infancy.
Acta. Paed. 1960, 49 : 96-110.

66 - FALKMER S. and PHERSON M.
Neonatal Hepatitis and Partial Intra-Hepatic Atresia of Bile Ducts in two Siblings.
Acta Paed. 1955, 44 : 503.

67 - FIENBERG R.
Perinatal idiopathic Hemochromatosis : Giant. Cell Hepatitis Interpreted as un Inborn Metabolism.
AM. J. Clin. Path. 1960, 33 : 480-491.

68 - FREXINOS J., ARAMY Y. et RIBET A.
Hépatite virale et grossesse.
Nouv. Presse Med. 1974, 3 : 34.

69 - FRIEDLANDER P. and OSLER M.
Icterus and Pregnancy
AM. J. Obst. Gynec. 1967, 97 : 894-900.

70 - FRUCHT H.L. and METCALFE J.
Mortality and Late Resultats of Infections Hepatitis in Pregnant Wormen.
New. Eng. J. Med. 1954, 251 : 1094-1096.

71 - FUJITA K., YAMADA T., MAYUMI H. and all.
Materno fetal Transport of Australia SH. Antigen and Antibody.
Lancet 1972, 2 : 378-379.

72 - GABRIEL H. et BERNARDIN D.
Treize observations d'Ictère au cours de la grossesse.
Bull. Fed. Gynec. Obstet. Franc. 1962, 14 : 395-398.

73 - GARCES H. et LEIVA W.
Hepatitis Infectiosa Congenita en Gemellos Univitellinos.
Rev. Child. Pes. 1954, 25 : 427.

74 - GARTY R., BAR-SCHANG S., GORDIN A.
Possible Transplacental Transmission of Serum Hepatitis.
LANCET, 1971, 2 : 434.

75 - GAUBERT J.P., GALLET J.B., BABINET J.M. et SAINT-JACQUES I.
Cirrhose infantile et déficit en alpha-1-Antitrypsine A propos d'une observation.
Ann. Pediat. 1973, 21 : 463.

76 - GELLIS S., CRAIG J.M. and HSIA D.Y.
Prolonged Jaundice in Infancy : Neonatal Hepatitis
AM. J. Dis. Child. 1954, 88 : 285-293.

77 - GILES J.P., KRUGMAN S.
Viral Hepatitis : Immunoglobulin response during the course of the Disease.
JAMA 1969, 208 : 497-503.

78 - GILLEPSIE A., DORMAN D., WALKER - SMITH J.A. and YU J.S.
Neonatal Hepatitis and Australia Antigen
Lancet 1970, 2 : 1081.

79 - GLASGOW J.P.J., LYNCH M.J., HERCZ A., LEVISON H. and SASS-KORTSAK A.
Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in Association with Both Cirrhosis and Chronic Obstructive Lung Disease in Two sib.
AM. J. Med. 1973, 54 : 181.

80 - GOLDSTEIN L., REYNOLDS T., REDEKERER H., SCHWEITZER I., PETERS R.
Speciatu Conference : Liver Conference.
Calif. Med. 1971, 114 : 26.

81 - GRECO M.A., FINEGOLD M.J.
Familial Giant-Cell Hepatitis
Arch. Path. 1973, 95 : 240-244.

82 - GRONVALL H. and SELANDER P.
Some Virus Diseases in Pregnancy and theis effects on the Fetus.
Nord. Med. 1948, 37 : 409-415.

83 - GRUBER A.E.
Die Riesenzellige Hebereinhose des Nengeborenen
Geburtsch Frauenheilk 1957, 17 : 381-382.

84 - HAEMMERLI U.P.
Jaundice During Pregnancy .
Acta Med. Scand. 1966, 179 (Suppl. 444).

85 - HARNACK G.A. und MARTINI G.A.
Hepatitis und Schwangerschaft
Dtsch. med. Wschr. 1952, 77 : 40-42.

86 - HARRIS R.C., ANDERSEN D.H. and DAY R.L.
Obstructive Jaundice
Pediatrics 1954, 12 : 293-307.

87 - HARTMAN E.E. and KENNEDY R.L.J.
Illness in the First Trimester of Pregnancy : its Lack Signifiance in Relation to Congenital Anomalis of the Offspring and to Full-Term Pregnancy, Prematurity and Stillbirth.
J. Pediat. 1951, 38 : 306-309.

88 - HARTMANN F. und SCHOEN R.
Hepatitis in der Schwangerschaft
Geburtsch. U. Frauen Heilk 1955, 15 : 305-312.

89 - HAYS D.M., WOOLEY M.M., SYDNER W.H. Jr and al
Diagnosis of Biliary Atresia : Relative Accuracy of Percutaneous Liver Biopsy and Operative Cholangiography.
J. Pediat. 1967, 71 : 598-607.

90 - HELLEBRUGGE T.F.
Intra uterine Fruchtschädigung durch Hepatitis Epidemia.
Ann. Paediat. Basel. 1952, 179 : 226-238.

91 - HOLZBACH R.T.
Australia Antigen Hepatitis in Pregnancy . Evidence Against Transplacental Transmission of Australia Antigen in Early and Late Pregnancy.
Arch. Int. Med. 1972, 130 : 234-236.

92 - HSIA D.Y., TAYLOR R.G. and GELLIS S.S.
A Long Term Follow-up study in Infections Hepatitis during. Pregnancy
J. Pediat. 1952, 41 : 13-17.

93 - HSIA D., BOGGS J.D., DRISCOLL S.G. and GELLIS S.S.
Prolonged Obstructive Jaundice in Infancy. Genetic Comparents in Neonatal Hepatitis.
AM. J. Dis. Child. 1958, 95 : 485-491.

94 - HUANG S.N.,
HAA Hepatitis : an Electron Microscopic Study of virus - Like Particles in Liver Cells
AM J. Path. 1971, 64 : 483-491.

95 - HUTCHINSON D.L., ISKANDER G.B., GOFFNEY D.C. and MAXWELL N.S.
Maternal and Neonatal Jaundice and Hepatitis Associated with Intrauterine Transfusion
J.A.M.A. 1965, 194 : 179.

96 - INGERSLEV M. and TEILUM G.
Jaundice during Pregnancy
Acta. Obst. Gynec. Scand., 1951, 31 : 74-89.

97 - JANENAY C.A.
Case record of the Massachussets General Hospital. Case 44111
New Engl. J. Med. 1958, 258 : 546-554.

98 - JAVERT C.T. and MORISSON R.C.
Jaundice : its Relationship to Pregnancy.
Texas J. Med. 1951, 47 : 137-141.

99 - JOHNSON A.M., ALPER C.A.
Deficiency of Alpha-1-Antitrypsin in Childhood Liver Disease.
Pediatrics 1970, 46 : 921

100 - KAMAL G., ISHAK D.H. and GLURZ P.
Hepatoblasma and Hepatocarcinoma in Infancy and Childhood.
Cancer 1967, 20 : 396-421.

101 - KASAI M., YAKOVAC W.C., KOOP C.T.
Liver in Congenital Biliary Atresia and Neonatal Hepatitis.
Arch. Path. 1962, 74 : 152-162.

102 - KASAI M., KIMURA S., ASAKURA Y. and al
Surgical Treatment of Biliary Atresia.
J. Pediat. Surg. 1968, 3 : 665-675.

103 - KASS A.
Congenital Hydrocephalis in a Newborn Infant : Epidemic Hepatitis in the Mother in the 2 nd and 3rd Month of Pregnancy.
Acta. Paediat. Uppsala 1951, 40 : 239-248.

104 - KATTAMIS C., DEMETRIOU D., KARAMBULA K., KARAMOUZI Y. and MATSANIOTIS N.
Neonatal hepatitis Associated with Australia Antigen (AU.1).
Arch. Dis. Child. 1973, 48 : 133-136.

105 - KEHAYOGLOU K.A., STAVROPOULOS A.K., LOLIS D.E. and KAIRIS N.N.
Viral Hepatitis during Pregnancy
Int. J. Gyn. Obst. 1972, 10 : 102-107.

106 - KEISER G.
Hepatitis Epidemica Während der Schwangerschaft
Helvet. Paed. Acta 1955, 10 : 470-477.

107 - KELLOG C.S. and WESP J.E.
Infections Hepatitis during Pregnancy and its Effects upon the foetus.
AM. J. Obst. Gynec. 1951, 62 : 1153-1156.

108 - KEYS T.S., HOBEL C.J., RETMAN S., OH W., GITNICK G.L. and HEWITT W.L.
Maternal and Neonatal Australia Antigen
Calif. Med . 1971, 115 : 1-3.

109 - KEYS T.S., HEWITT W.L., SEVER G.L. and GITNICK G.L.
Neonatal and Maternal Australia Antigen
Gastroenterology 1971, 60 : 683

110 - KEYS T.S., SEVER J.L., HEWITT W.L. and GITNICK G.L.
HAA in Selected Mothers and Newborn Infants.
J. Pediat. 1972, 80 : 650-653.

111 - KHUDR G., BENIRSCHKE K.
Placental Lesions in viral Hepatitis.
Obst. Gynec. 1972, 40 : 381-384.

112 - KLEBS E.
Die Allgemeine Pathologie oder die Lehre von den Ursachen und dein Wesen der Krankheits.Process Vol II.
JENA, GUSTAV FISCHER, Verlog, 1889, p. 364

113 - KOGAN A., KRONMAL R. and PETERSON D.
Viral Hepatitis and Down's Syndrome.
Lancet 1967, 1 : 615

114 - KRAININ P., LAPAN B.
Neonatal Hepatitis in Sibblings : Report of two cases with Giant Multi-nucleated Liver Cells and Fetal Termination.
JA. M.A. 1956, 160 : 937-940.

115 - KRESH V., SONNABEND W., JUNG M.
The Age Distribution of HAA in Switzerland.
Vox. Sang 1970, 19 : 391-393.

115 bis - KRUGMAN S. and GILES J.P.
Viral Hepatitis Type B (MS2 Strain) : Further Observations on Natural History and Prévention.
New Eng. J. Med. 1973, 288 : 755-760.

116 - KUCERA J.
Down's syndrome and infections hepatitis
LANCET 1970, 1 : 569-570.

117 - KUCERA J.
Infections Hepatitis and Down's Syndrome
LANCET 1971, 1 : 549

118 - LACOMME M.
Ictère et Gestation.
Maternité 1957, 6 : 47

119 - LANDING B.H.
Changing Approach to Neonatal Hepatitis and Biliary Atresia.
Pediatrics 1974, 53 : 647-648.

120 - LAPLANE R., GRAVELEAU D., LODS C. et NOUM I.
Les Hépatites Néonatales Familiales.
Pediatrie 1964, 19 : 217-230.

121 - LAURENDEAU T., HILL J.E. and MANNING G.B.
Idiopathic Neonatal Hemochromatosis in Sibblings.
Arch. Path. 1961, 72 : 410-423.

122 - LAWSON E.E. and BOGGS J.D.
Long Term Follow Up of Neonatal Hepatitis : Safety and value of surgical Exploration.
Pediatrics 1974, 53 : 650-655.

123 - LECK I.
Incidence and Epidimicity of Down's Syndrome.
LANCET 1966, 2 : 457-460.

124 - LELONG M.
Toxoplasmose du nouveau-né avec ictère et cirrhose.
Arch. Franc. Pediat. 1953, 10 : 7

125 - LELONG M., ALAGILLE D., BOUQUIER J.
Contribution à l'Etude de la Transmission Transplacentaire de l'Hépatite Virale.
Rev. Int. Hep. 1961, 11 : 819-834.

126 - LIBER A.F. and BARSHAY B.
Polykaryotic Hepatitis in a Patient Treated with Paraamino Salicyl Acid.
Arch. Path. 1954, 58 : 153-158.

127 - LINNEMAN C.C. Jr, GOLDBERG S.
HB Ag in Breast Milk.
Lancet 1974, 2 : 155.

128 - LIPMAN B.L.
Fatal Hepatitis Occuring in an Infant 3 Months of Age.
J.A.M.A. 1950, 144 : 1090

129 - LONDON W.T., DI FIGLIA M., RODGERS J.
Failure of Transplacental Transmission of Australia Antigen.
Lancet 1969, 2 : 900

130 - LONG J., BOYSEN
Infections Hepatitis and Pregnancy .
AM. J. Obst. Gyn. 1955, 70 : 282-288.

131 - LYONS K.P., GUZE L.B.
Australia Antigen Associated Hepatitis : Radio immuno assay in Mother and Infant.
J.A.M.A. 1971, 215 : 981.

132 - MAC CARTHY J.W.
Hepatitis B Antigen (HB Ag). POsitive chronic Agressive Hepatitis and Cirrhosis in an 8 Month. Old Infant : a case report.
J. Pediat. 1973, 83 : 638-639.

133 - MALKANI P.K. and GRENAL A.K.
Indian J.M. Res. 1957, 45 : 77 suppl.

134 - MANDELBAUM B. and BROUGHT A.H.
Hepatitis Following Multiple Intra-Uterine Transfusion
Obst. Gynec. 1967, 30 : 188

135 - MANSELL R.V.
Infections Hepatitis in the First Trimester of Pregnancy and its Effects on Fetus.
AM. J. Obst. Gyn. 1955, 69 : 1136-1139.

136 - MARSHALL W.C., DUDGEON J.A.
Australia Antigen in a Child with congénital Malformations and his Mother.
AM. J. Dis. Child. 1972, 123 : 378-379.

137 - MARTINI G.A., VAN HARNACK G.A. and NAPP J.H.
Hepatitis und Schwangerschaft.
Dtsch. Med. Wschr. 1953, 78 : 661-665.

138 - MARTONI L.
L'Hépatite du Nourrisson.
Pédiatrie 1959, 14 : 203-206.

139 - MATSANIOTIS K., KIOSSOGLOU F., MAOUNIS F. and ANAGNOSTAKIS D.
Chromosomal Aberrations in Infectious Hepatitis.
J. Clin. Path. 1970, 23 : 553-557.

140 - MATSUDA S., TADA K., SHIRACKI R. and al
Australia Antigen in Amniotic Fluid.
LANCET 1972, 1 : 1117

141 - MEADON S.R.
Infections Hepatitis and Stillbirth.
Brit. Med. J. 1968, 1 : 426

142 - MELLA B. and LANG D.
Leukocyte Mitosis Suppressed in Vitro Associated with Acute Infectious Hepatitis.
Science 1967, 155 : 80-81.

143 - MELLA B.
Chromosomal Damage Associated with viral Infections Hepatitis and its Possible Teratogenic Signifiance .
Neurology 1968, 18 : 741-744.

144 - MERRIL D.A., DUBOIS R.S. and KOHLER P.F.
Neonatal Onset of the HAA Carrier-State.
New. Eng. J. Med. 1972, 287 : 1280-1282

145 - MICKAL A.
Infectious Hépatitis in Pregnancy
AM. J. Obst. Gynec. 1951, 62 : 409-414.

146 - MILLER B.
Neonatal Hepatitis in one Bianovlar Twins.
AM. J. Dis. Child. 1957, 94 : 318-319.

147 - MONCRIEFF A.
Infection in the Newborn Baby
Brit. Med. J. 1953, 1 : 1-7.

148 - MORONI G.A., COSTANTINI S., ZAMPIERI G., GIANNOTI G.A., DOGLIA M., DEL PRETE S.
Do the Hepatitis Antigen Cross the Placenta ?
LANCET 1971, 2 : 376

149 - MOSLEY J.W.
Vertical Transmission of Type B Hepatitis.
J.A.M.A. 1972, 220 : 1128-1129.

150 - MYERS R.L., BAGGENSTOSS A.H., LOGAN G.B. and HALLENEEIK G.A.
Congenital Atresia of the Extrahepatic Biliary Tract : a Clinical and Pathological study.
Pediatrics 1956, 18 : 767-781.

151 - NAIDU S.S. and VISNANATHAN R.
Indian J.M. Res. 1957, 45 : 71 (Suppl.)

152 - NELSON J.M., BARKER L.F., DANOWITCH S.H.
Intranuclear Aggregates in the liver of a Patient with serum Hepatitis.
LANCET 1970, 2 : 773-774

153 - NEWMAN S.J., MADDEN D.L., GITWICK G.L., SEVER J.L.
A serological Survey for Australia Antigen and Antibody.
AM. J. Dis. Child. 1971, 122 : 129-133.

154 - NEZELOF C.
Histological Findings in Neonatal Hepatitis
AM. J. Dis. Child. 1972, 123 : 299.

155 - NIXON W.C., EGELI E.S., LAQUER W. and YAHUDA O.
Icterus in Pregnancy. A Clinico. Pathological Study Including Liver Biopsy.
J. Obst. Gynec. Brit. Emp. 1947, 54 : 642-652.

156 - ODDO R. et GIRAUD T.
A propos d'un cas d'Anencéphalie avec Ictère Viral en Début de grossesse.
Société Nationale de Gynécologie et d'Obstétrique de France, 1967, 19 : 143-145.

157 - OHBAYASHI A., MAYUMI M., OKACHI K.
Australia Antigen in Familial Cirrhosis.
Lancet, 1971, 1 : 244

158 - OLIN G.
A Hepatitis Epidemic Presumably Spread by Water
Acta. Med. Scand. 1947, 128 (Suppl. 196) : 381-391.

159 - ORTIZ J.P.
Antigène Australia dans les Hépatopathies de l'Adulte.
Thèse LYON, Année 1974, n° 27.

160 - OTTO H.
Embryopathus und Neugeborenen. Icterus durch Hepatitis Epidemica.
Zchr. Inn. Med. 1957, 12 : 982.

161 - PANTELAKIS S.N., CHRYSSOSTOMIDOU O., ALEXIOU D. and al
Sex chromatin and chromosome abnormalities Among 10412 Liveborn Babies.
Arch. Dis. Child. 1970, 45 : 87-92.

162 - PAUL W.
Infections Hepatitis in Pregnancy . Report of a case.
Obst. Gynex. 1955, 6 : 107 - 110.

163 - PEACE R.
Fatal Hepatitis and Cirrhosis in Infancy ; a critical Annalysis of 32 cases studied at Necropsy.
Arch. Path. 1956, 61 : 107-119.

164 - PELLERIN D., AICARDI T. et NEZELOF C.
Les Ictères de type Rétentionnel du nourrisson.
Annales Pédiatrie 1966, 13 : 684-695.

165 - PERETZ A., PALDI E., BRANDSTAEDTER S. and BARZILAI
Obst. Gynec. 1959, 14 : 435-441.

166 - PERRIMOND H., LEBREUIL G., GRANJON B., RAYBAUD Cl., COIGNET J. et ORSINI A.
Problèmes étiologiques de l'Hépatite Symplasmique du Nourrisson.
Pédiatrie 1968, 23 : 631-647.

167 - PERRIN D., GUIMBRETIERE J. et HAROUSSEAU U.
Une nouvelle forme d'incompatibilité foeto-maternelle ; l'Hépatite néonatale familiale.
Presse Med. 1966, 74 : 1307-1312.

168 - PERRIN D. et GUIMBRETIERE J.
Allo Immunisation Feto-maternelle avec Anticorps Actifs sur les Thrombocytes et Hépatite néonatale.
Rev. Franc. Transf. 1969, 13 : 265-276.

169 - PETERMAN M.G.
Neonatal Hepatitis in Sibblings.
J. Pediat. 1957, 50 : 315.

170 - PIGNATARO
Un' Epidemica d'Ittero
Policlino 1917, 24 : 287-289.

171 - PIRINOLI M.
Hepatitis a virus y embarazo.
Semana Med. 1957, 64 : 1304-1309.

172 - PLEYDELL M.J.
Mongolism and other Congenital Abnormalities.
An Epidemiological Study in Northampton shire.
LANCET 1957, 1 : 1314-1319.

173 - PORTER L.A., MOWAR A.P., COOK P.J.L., HAYNES D. Wg, SHILKIN K.B.
Alpha-1-Antitrypsin and Neonatal Hepatitis.
Brit. Med. J. 1972, 3 : 435.

174 - PRINCE A.M., BROTMAN B., JASS D., IKRAM H.
Specificity of the Direct Solid-Phase Radioimmunoassay fur Detection of Hepatitis.B. Antigen.
LANCET 1973, 1 : 1346-1350.

175 - QULLIGAN J.J., WILSON J.L.
Fatal Herpes Simplex Infection in a Newborn Infant.
J. Lab. Clin. Med. 1951, 38 : 742-746.

176 - REDEKERER A.G., PETERS R.L., YAMAHIRO H.S.
Unresolved Hepatitis : a New Lesion Presented at the western Association of Physican.
Carmel Calif. January 31, 1968.

177 - ROBINSON A. and PUCK T.T.
Sex chromatine in Neuborn : Presumption Evidence for External Factors in Human non Disjonction .
Science 1965, 148 : 83-85.

178 - ROSENFIELD R.E., VOGEL P. and ROSENTHAL N.
The Antiglobulin Test : Technic and Practical Application
AM. J. Clin. Path. 1951, 21 : 301-317.

179 - ROTH D.
Infections Hepatitis in Pregnancy.
AM. J. Med. Sci. 1953, 225 : 139-146.

180 - ROTH D. and DUNCAN P.A.
Primary Carcinoma of the Liver after Giant.Cell Hepatitis of Infancy
Cancer, 1955, 8 : 896-991

181 - RUEBNER B.
The Pathology of Neonatal Hepatitis.
AM. J. Path. 1960, 36 : 151-164.

182 - RUGGIERI B.A., BAGGENSTOS A.H. and LOGAN G.B.
Juvenile Cirrhosis.
AM. J. Dis. Child. 1957, 94 : 64-76

183 - SASS-KORTSAK A., BOWDEV D.H., BROWN R.J.K.
Congenital Intrahepatic Biliary Atresia
Pediatrics 1956, 17 : 383.

184 - SCHWEITZER I.L., SPEARS R.L.
HAA in Mother and Infant
New Engl. J. Med. 1970, 283 : 570-572.

185 - SCHWEITZER I.L., WING A., Mc PEAK C. and SPEARS R.L.
Hepatitis anti HAA in 56 MOther Infants Pairs.
JAMA 1972, 220 : 1092-1095.

186 - SCHWEITZER I.L., MOSLEY J.W., ASHCAVAI M., EDWARDS V.M.
Factors Influencing Neonatal Infections bye Hepatitis B Virus
Gastroenterology 1973, 65 : 277-283.

187 - SCHWEITZER I.L., DUNN A.E.G., PETERS R.L., SPEARS R.L.
Viral Hepatitis B in Neonates and Infants.
AM. J. Med. 1973, 55 : 762-771.

188 - SCOTT
Viral Hepatitis in Early Infancy. Report of 3 cases on Siblings Simulating Biliary Atresia.
Pediatrics 1954, 13 : 447.

189 - SEVER J., WHITE L.R.
Intrauterine viral infections
AM. Rev. Resp. Dis. 1968, 19 : 471-486.

190 - SHAFFER, AVERY
Prolonged Obstructive Jaundice of Uncertain Etiologie
Disease of the Newborn, WB SAUNDERS Company Ed. 564-566.

191 - SHAFFNER F. and POPPER H.
Morphologic Studies in Neonatal Cholestasis with Emphasis on Giant-Cell
An. NY. Ac. Sc. 1963, 111 : 358-374.

192 - SHAPIRO V.S.
Primary Cancer of the Liver in Children of Mothers Having Sustained Infections Hepatitis in Pregnancy.
Sov. Med. 1958, 22 : 42-47

193 - SHARP H.L., BRIDGE R.A., KRIVIT W., FREIER E.E.
Cirrhosis Associated with Alpha-1-Antitrypsine Deficiency : a Previously Unrecognized Disorder.
J. Lab. Clin. Med. 1969, 73 : 934.

194 - SHERLOCK S.
Diseases of the liver and Biliary System.
Blackwell Scientific Publications Ldt Oxford 1958, p. 453

195 - SHEWARD J.P.
Neonatal Hepatitis.
LANCET, 1969, 1 : 1153.

196 - SHORTER R.G., BAGGENSTOSS A.H. and LOGAN G.B.
Neonatal Hepatitis.
AM. J. Dis. Child. 1959, 98 : 359-359.

197 - SIEGEL M., FUERST H.T., PERESS N.S.
Comparative Fétal Mortality in Maternal Virus Disease : a Prospective study in Rubella, Measle, Mumps, Chickenpoxand Hepatitis.
New. Eng. J. Med. 1966, 274 : 768-771.

198 - SIEGEL M., FUERST H.T.
Low Birth Weight and Maternal virus diseases : a Prospective Study on Rubella, Measle, Mumps, Chickenpoxand Hepatitis.
JA. M.A. 1966, 197 : 680-684.

199 - SIEGEL M.
Congenital Malformations Following Chickenpox, Measles, Mumps ane Hepatitis. Results of a Cakort Study.
J.A.M.A. 1973, 226 : 1521-1524.

200 - SIEGLER A. M. and KEYSER H.
Acite Hepatitis in Pregnancy.
A.M.J. Obst. Gynec. 1963, 86 : 1164.

201 - SKINHOJ P., SARDEMANN H., COHN J., MIKKELSON M. and OLESEN H.
HAA in Pregnant wormen and their Newborn infants .
AM. J. Dis. Child. 1972, 123 : 380-381.

202 - SKINHOJ P., OLESEN H., COHN J. and MIKKELSEN M.
Hepatitis Associated Antigen in Pregnant Women
Acta. Patho. Microbio. Scand. 1972, 80 : 362-366.

203 - SMETANA H.F. and JOHNSON F.B.
Neonatal Jaundice with Giant-Cell Transformation of the Hepatic Parenchyma.
AM. J. Path. 1955, 31 : 744-755.

204 - SMETANA H.F.
Evolution of Portal Cirrhosis.
Bull. N.Y. Acad . Med. 1960, 36 : 491-493.

205 - SMITH D.W., OPITZ J.M., INHORN S.L.
A syndrome of Multiple Developmental Defects Including Polykystic Kidneys and Intrahepatic Biliary Dysgenetis in Fivo Siblings.
J. Pediat. 1965, 67 : 617

206 - SMITHWICK E.M., GO S.C.
Hepatitis Associated Antigen in Cord and Maternal sera
LANCET, 1970, 2 : 1080-1081.

207 - SMITHWICK E.M., PASCUAL E. and GO S.C.
Hepatitis Associated Antigen : a Possible Relationship to Premature Delivery.
J. Pediat. 1972, 81 : 537-540.

208 - STARK C.R. and MANTEL N.
Viral Hepatitis and Down's Syndrome.
LANCET 1966, 2 : 859

209 - STARK C.R., FRAUMENI J.E.
Viral Hepatitis and Down's Syndrome.
LANCET 1966, 1 : 1036.

210 - STARK C.R., RUDZKI C.
Infections Hépatitis and Down's syndrome
LANCET, 1970, 2 : 572-573.

211 - STOKES J., WOLMAN I.J., BLANCHARD M.C. and FARQUHAR J.D.
Viral Hépatitis in the Newborn : Clinical Features, Epidemiology and Pathology.
AM. J. Dis. Child. 1951, 82 : 213-216.

212 - STOKES and all.
The carrier State in Viral Hepatitis.
J.A.M.A. 1954, 154 : 1059-1065.

213 - STOLLER A., COLLMAN R.D.
Incidence of Infective Hepatitis followed by Bown's Syndrome nine Months Later.
LANCET 1965, 2 : 1221-1223.

214 - STOLLER A. and COLLMAN R.D.
Viral Hepatitis and Down's Syndrome.
LANCET, 1966, 2 : 339.

215 - STOWENS D.
Pediatric Pathology second Edition.
The Williams and Wilkins Company, Baltimore 1966.

216 - STRAUSS L., BERNSTEIN
Neonatal Hepatitis in Congenital Rubella.
Arch. Path. 1968, 86 : 317-327.

217 - STURBOIS G., MINGEOT R. et LAMY
Infection virale et grossesse. Expérience personnelle et données de la littérature.
J. Gyn. Obs. Biol. Rep. 1974, 3 : 201-214.

218 - SUMEGI I.
Riesenzellen Hepatitis Bei Neugeborenen.
Acta. Path. Microbio. Scand. 1959, 47 : 259-270.

219 - SUSUKI M., GILBERT E.F., ANIGO V., JONES B., KLINGER W.G.
Galactosemia. A report of Two cases with grant cell Transformation of the Liver in One.
Arch. Path. 1966, 82 : 602-609.

220 - SVOBODA D.J., REDDY J.K., LIU C.
Multinucleate Giant Cells in Livers of Marmoset Given Aflatoxine B.
Arch. Path. 1971, 91 : 452-455.

221 - SYNODINOS E.
Ictère et Grossesse.
Rev. Franc. Gynec. Obst. 1963, 58 : 313-344.

222 - THALER M.M. and GELLIS S.S.
Studies in Neonatal Hepatitis and Biliary Atresia .
AM. J. Dis. Child. 1968, 116 : 257-284.

223 - THORLING L.
Jaundice in Pregnancy.
Acta Medica Scand. 1955, 151 : 5-117 (Suppl. 302)

224 - TOLENTINO O., BRAITO A., TASSURA A.
HAA and Congenital Biliary Atresia.
LANCET, 1971, I :398.

225 - TOSCANO F., ROSSI G.
Epatopatia in Nato de Madre Affecta de Epatite Epidemica in Gravidanza.
Pediatria 1950, 58 : 209-218.

226 - TREPO C., TREPO D., ORTIZ J.P., MONIER J.C. et SEPETJIAN M.
L'Antigène de l'Hépatite B : Intérêt Clinique de sa détection par un dosage Radio-Immunologique en Phase Solide.
Nouv. Presse Med. 1973, 2 : 2339-2340.

227 - TURNER G.C., FIELD A.M., LASHEEN R.M., TODD R.M.L., WHITR G.B.B. and PORTER A.A.
SH (Australia) Antigen in Early Life.
Arch. Dis. Child. 1971, 46 : 616-622.

228 - VALANCOGNE A.
Les Ictères Cholostatiques familiaux du nouveau-né avec déficit en Alpha-1-Antitrypsine.
Thèse LYON 1973, n° 197.

229 - VASSELLA F., ROSSI E.
Neonatal Hepatitis and Cytomegalo virus.
AM. J. Dis . Child. 1972, 123 : 300.

230 - VEYRE B.
Hépatite Virale et Antigène Australia. Etude clinique et biologique. Aspects évolutifs et prophylactiques.
Thèse LYON 1973.

231 - WEISCHEL M.E. and LUZZATI L.
Trisomy 17-18 Syndrome with Congenital Extrahepatic Biliary Atresia and Congenital Amputation of Left Foot.
J. Pediat. 1965, 67 : 324-327.

232 - WELLER T.H., HANSCHAW J.B.
Virologic and Clinical Observations in Cytomegalic Inclusion Disease.
New Eng. J. Med. 1962, 266 : 1233-1244.

233 - WINDMILLAR J. and all
Trisomy - 18 with Biliary Atresia : Report of 1 case .
J. Pediat. 1965, 67 : 327

234 - WOODFIELD D.G.
Au Antigen and Antibody in Cord and Maternal Serum.
Brit. Med. J. 1972, 3 : 763.

235 - WRIGHT R., PERKINS J.R., BOWER B.D., JEROME D.W.
Cirrhosis Associated with Antigen in en Infant who Acquired Hepatitis from his Mother.
Brit. Med. J. 1970, 4 : 719-721.

236 - YU J.S., WALKER-SMITH J.A., BURNARD E.D.
Neonatal Hépatitis in Premature Infants Simulating Hereditary Tyrosinosis.
Arch. Dis. Child. 1971, 46 : 306.

237 - ZONDECK B. and BROMBERG Y.M.
Infections Hépatitis on Pregnancy.
J. Mt Sinaï Hosp. 1947, 14 : 22.

238 - ZUELZER W.W. and BROWN A.K.
Neonatal Jaundice.
AM. J. Dis. Child. 1961, 101 : 87-127.

TABLE DES MATIERES

pages

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : Méthodologie 2

I/ Provenance des 22 observations 2
II/ Critères diagnostiques 2
III/ Surveillance de la grossesse 2
IV/ Surveillance des enfants 2
V/ Méthodes de recherche de 1'HB Ag 3
VI/ Méthode de recherche de 1'HB Ab 4

CHAPITRE II : Observations personnelles et résultats 5

I/ Observations personnelles 5
II/ Résultats 12

1) Recherche et fréquence de 1'HB Ag chez la mère 12
2) Recherche de 1'HB Ab 12
3) Incidence de 1' hépatite virale en fonction du stade de la grossesse 12
4) Influence de 1'hépatite virale sur 1'évolution de la grossesse 12

a) accouchement à terme 12
b) avortements 12
c) prématurité 13

5) Malformations 13
6) Hépatites néonatales 13
7) Transmission mère-enfant de 1'HB Ag 14

a) couples sang maternel - sang du cordon 14
b) surveillance de 1'HB Ag après 1'accouchement 14

pages

CHAPITRE III

I/ Fréquence de l'hépatite virale au cours de la grossesse..... 16

II/ Incidence de l'hépatite virale en fonction du stade de la grossesse 19

III/ Influence de l'hépatite virale sur l'évolution de la grossesse 21

1) Avortements 21
2) Influence sur la prématurité 21
3) Mortalité foetale et néonatale 23

IV/ Malformations congénitales 27

1) Malformations autres que le Mongolisme 27

a) avant l'HB Ag 27
b) depuis l'HB Ag 28

2) Hépatite virale et Mongolisme 31

a) études épidémiologiques 31
b) recherche de cas d'hépatite virale chez les mères de Mongoliens 31
c) depuis l'HB Ag 32

3) Anomalies chromosomiques au cours de l'hépatite virale 33

V/ Hépatite néonatale 34

1) clinique 34

a) Forme sporadique 34
b) Forme familiale 35

2) Anatomo-pathologie 35

a) Forme suraiguë mortelle 35
b) Forme commune 36
c) cellules géantes 37

3) Pronostic 38

a) Pronostic global et évolution cirrhotique 38
b) Pronostic de l'hépatite néonatale familiale 39
c) Cancer hépatique primitif 39

PAGES

4) Etiologie 39

a) Hypothèses abandonnées 41

I - absence de canalicules intercellulaires 41
II - Hémosidérose ou hémochromatose 41
III - Toxique 41
IV - sphérocytose 41

b) Théories immunologiques 41
c) Théories génétiques et métaboliques d'expression familiale ... 42
d) Théories infectieuses 43

VI/ Relations hépatite néonatale - hépatite virale 44

1) Avant 1'HB Ag 44

a) Lésions hépatiques après hépatite maternelle 44
b) Hépatites après transfusion in utéro 44
c) Nature de l'agent infectieux, virus A ou B ? 44
d) Hépatite néonatale familiale virale 45
e) Rôle du placenta 45
f) Lésions histologiques de l'hépatite néonatale par rapport à l'hépatite virale classique 46

2) Depuis 1'HB Ag 46

I - Observation d'hépatites néonatales HB Ag 46
II - Forme particulière d'hépatite néonatale décrite depuis 1'HB Ag 47

VII/ Pronostic à long terme chez les enfants HB Ag + ... 51

Conséquences épidémiologiques 51

1) Transmission verticale 51

2) Conséquences hépatiques à court terme 51

a) Cirrhose 51
b) cancer primitif 52

3) Mécanisme expliquant la persistance de 1'HB Ag 52

VIII/ Hépatite virale et atrésie des voies biliaires 54

1) Importance relative des deux affections 54

2) Critères diagnostiques 54

a) Clinique 54
b) examen 55

pages

c) Biologie 55
d) Epreive au Rose Bengale 55
e) histologie 55

3) Pathogénie de l'atrésie des voies biliaires : Théorie virale 57

a) Hépatites néonatales familiales 57
b) Ces deux maladies sont-elles une expression différente du même facteur étiologique ? 57

4) Conduite à tenir 58

IX / Transmission mère-enfant 60

1) Avant l'HB Ag 60

2) Depuis l'HB Ag 61

a) Passage placentaire 61
b) Transmission au moment de l'accouchement 64
c) transmission par le liquide amniotique 65
d) Transmission post-natale 65

3) Remarques 65

- Incidence de la contamination néonatale en fonction de la symptomatologie maternelle 65

- Incidence de la contamination selon le début de l'hépatite au cours de la grossesse 66

4) Conclusions et conduite à tenir 66

CONCLUSIONS 71

BIBLIOGRAPHIE 72

oOo

Association Corporative des Etudiants en Médecine de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 2 - Tél. (78) 74-33-47

Association Corporative des Etudiants en Médecine de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 2 - Tél. (78) 74-33-47